Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. G. Mertens

KLINISCHE, ELEKTROMYOGRAPHISCHE UND MECHANOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI PARAMYOTONIE MIT MYOTONIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Reinhard Böhlen
aus Bochum

Würzburg, den 14. Januar 1981

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. G. Mertens

KLINISCHE, ELEKTROMYOGRAPHISCHE UND MECHANOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI PARAMYOTONIE MIT MYOTONIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Reinhard Böhlen
aus Bochum

Würzburg, den 14. Januar 1981

Referent: Prof. Dr. med. K. Ricker

Korreferent: Prof. Dr. med. H.G. Mertens

Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meiner Frau Ulrike gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	6
2.	KASUISTIK DER SIPPE "Q"	7
3.	METHODIK	28
3.1.	Fingerbeuger (Mm. flexores digitorum)	29
3.2.	Armbeuger (Bicepsgruppe)	3o
4.	ERGEBNISSE	32
4.1.	Fragestellung	32
4.2.	Klinische und mechanographische Befunde bei Relaxationsstörung, Kältelähmung, Kältesteifigkeit	33
4.2.1.	Fingerbeuger (Mm. flexores digitorum)	33
4.2.1.1.	Isometrische Kontraktionskraft - Zeit bis zur 75%igen Relaxation - Zeit bis zur 5o%igen Fingeröffnung bei B.R.	33
4.2.1.2.	Isometrische Kontraktionskraft - Zeit bis zur 75%igen Relaxation - Zeit bis zur 5o%igen Fingeröffnung bei den übrigen Mitgliedern der Sippe "Q"	4o
4.2.2.	Armbeuger (Bicepsgruppe)	42

4.2.2.1.	Isometrische Kontraktionskraft	42
4.2.2.2.	Zeit bis zur 75%igen Relaxation	45
4.3.	Elektromyographische Befunde bei Relaxationsstörung und Kältelähmung	47
4.4.	Klinische Befunde bei der periodischen hyperkaliämischen Lähmung	52
4.5.	Therapie der Paramyotonie mit Myotonie	54
4.5.1.	Fragestellung	54
4.5.2.	Acetazolamid (DIAMOX^{R})	54
4.5.2.1.	Klinischer Befund - Laborbefunde - Behandlungsmethode	54
4.5.3.	Tocainid	58
4.5.3.1.	Chemische, pharmakologische, klinische Eigenschaften	58
4.5.3.2.	Klinische Befunde	6o
4.5.3.3.	Mechanographische Befunde	62
4.5.3.3.1.	Isometrische Kontraktionskraft	62
4.5.3.3.2.	Zeit bis zur 75%igen Relaxation	63
4.5.3.3.3.	Zeit bis zur 5o%igen Fingeröffnung	63
4.5.3.4.	Elektromyographische Befunde	65
4.5.4.	Mexiletin (MEXITIL^{R})	67
5.	DISKUSSION	68
6.	ZUSAMMENFASSUNG	74
7.	LITERATURVERZEICHNIS	76

1. EINLEITUNG

Sowohl die Myotonia congenita THOMSEN als auch die Paramyotonia congenita EULENBURG stellen autosomal dominant vererbte, nicht progressive Skelettmuskelfunktionsstörungen dar. EULENBURG war 1886 der erste, der die Paramyotonia congenita beschrieb, abgegrenzt von der "THOMSEN'SCHEN Krankheit". Das wesentliche Merkmal der Paramyotonie besteht darin, daß die Symptome in Kälte auftreten. Von anderen Autoren (DELPRAT und HLAWACZEK) wurde aber immer wieder auf eine Kombination beider Myotonieformen hingewiesen. BECKER geht in seinen Untersuchungen von Paramyotonikern wohl auch auf die Myotonie in Wärme bei diesen Untersuchten ein, hält diese aber für sehr gering. Es wurden in der vorliegenden Arbeit Paramyotoniker aus der schon bei BECKER (197o) beschriebenen Sippe "Q" untersucht, bei denen die große klinische Variationsbreite der teils recht eindrucksvollen Myotonie in Wärme klinisch, mechanographisch sowie elektromyographisch charakterisiert wurde. Ferner zeigte sich, daß diese Probanden zum Teil auch Lähmungsattacken bekommen, die an periodische hyperkaliämische Lähmungen denken lassen.

Während in der amerikanischen Literatur auf das regelmäßige Zusammenkommen von Paramyotomie und hyperkaliämischer Lähmung hingewiesen wird, verneint GAMSTORP dieses grundsätzlich.

Die Paramyotonie ist eine durch Kälte provozierte, mit jeder Muskelbewegung sich verstärkende Muskelversteifung, die schließlich in das für mehrere Stunden anhaltende Stadium der schlaffen Lähmung übergeht. Bei der Myotonie handelt es sich um eine nur initial, d.h. bei den ersten Kontraktionen, auftretende Muskelversteifung, die bei weiteren Muskelbewegungen abnimmt, was als "warm-up" Phänomen bezeichnet wird. Diese Myotonie ist von Kälte unabhängig. Bei Paramyotonie mit Myotonie kann die Myotonie durch Kälte verstärkt werden.

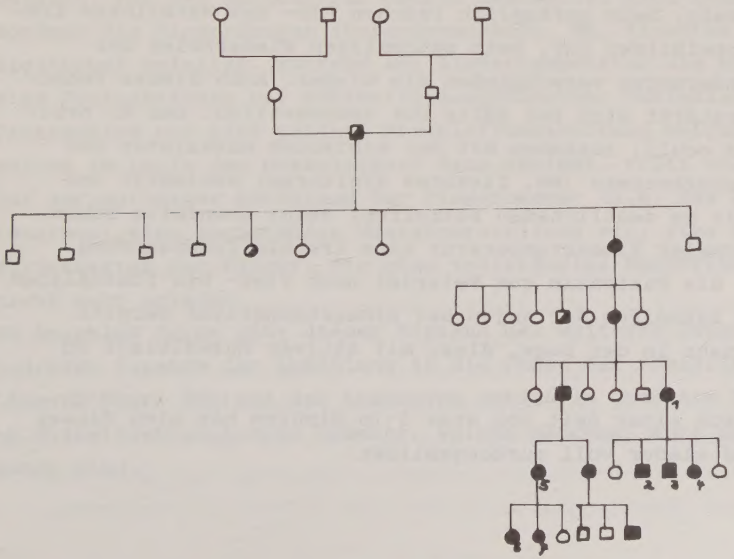
Alle hier untersuchten Personen haben eine Paramyotonie mit Myotonie, wobei besonders die Myotonie unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Es sollte die Natur dieser Myotonie und ihre Beziehung zur paramyotonen Muskellähmung genauer analysiert werden.

2. KASUISTIK

Die nachfolgend beschriebene Sippe entspricht der von BECKER 1963 untersuchten Sippe "Q".
Die Familienangehörigen wurden 1979 im Laufe einiger Monate ambulant in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg untersucht.

1. B.T., 59 jährige Frau
2. B.L., 3o jähriger Mann
3. B.R., 26 jähriger Mann
4. B.B., 22 jährige Frau
5. M.I., 4o jährige Frau
6. M.A., 11 jähriges Mädchen
7. M.D., 8 jähriges Mädchen.

Die folgende Abbildung (Abb. 1) zeigt den Stammbaum der Sippe "Q", modifiziert nach BECKER (197o), hier auf den augenblicklichen Stand (Januar 1981) erweitert. Es sind hier nur die betroffenen Familien gezeigt. Alle nicht-betroffenen Familien wurden weggelassen.



1. B.T. ,59 jährige Frau, Mutter von B.L., B.R., B.B.

Die Eltern bemerkten bei ihr schon als Säugling, daß sie von der Paramyotonie betroffen war, da sie nach kaltem Waschen sofort "kleine Augen" bekam. Solange sie sich selbst erinnern kann, habe sie, besonders bei kalter, nasser Witterung "klamme Finger" bekommen. Für die Klammheit an den Muskeln ist nicht nur die absolute Temperatur, sondern vor allem schon die relative Temperaturdifferenz verantwortlich zu machen. So stelle sich die"Klammheit" zum Beispiel auch im Sommer beim Baden bei einer Luftbrise ein. Aber auch schon bei normaler Zimmertemperatur bemerke sie gelegentlich nach längerer Ruhepause der Muskulatur bei nachfolgender Muskelarbeit eine Versteifung. Diese geht unter längerer Arbeit bei manchen Muskelgruppen zurück, bei anderen Muskeln verstärkt sie sich. So kann man die verzögerte Erschlaffung des M. levator palbebrae schon bei Normaltemperatur am sog. positiven "lid lag" - Phänomen erkennen: Bei anfänglich rascher Blicksenkung bleibt das Oberlid zunächst zurück, beim mehrmaligen Wiederholen des Versuches bleibt das Phänomen aus. Bei Kälte verstärkt es sich nur geringgradig. Das Gleiche gilt für die inneren Augenmuskeln: Beim anfänglich raschen Hin- und Herblicken treten Doppelbilder auf, beim mehrmaligen Wiederholen der Blickänderungen verschwinden sie wieder. Auch dieses Phänomen verstärkt sich bei Kälte nur unwesentlich. Der M. orbicularis oculi, zusammen mit der mimischen Muskulatur und den Fingerbeugern (Mm. flexores digitorum) subjektiv und objektiv am deutlichsten betroffen, zeigt ebenfalls schon bei normaler Zimmertemperatur eine Erschlaffungsstörung. So ist die Patientin zum Beispiel nach vier- bis fünfmaligem festen Zukneifen der Augen bei Zimmertemperatur bereits nicht mehr in der Lage, diese mit aktiver Muskelkraft zu öffnen.
Erst nach einer Zeit von etwa 5-1o Minuten hat sich dieser Zustand wieder voll zurückgebildet.

In kalter und besonders naß-kalter Witterung genügt bereits schon ein leichtes einmaliges Schließen der Augen, um die Erschlaffungsstörung herbeizuführen. Bei jeder kleinsten Bewegung verstärkt sie sich dann. Zurück bildet sie sich nur unter Einfluß von Wärme, nicht etwa durch häufigere Muskelarbeit. Manchmal seien die Augen in Kälte schon so klein gewesen, daß sie diese gar nicht mehr (oder fast nicht mehr) habe öffnen können. Die mimische Muskulatur der unteren Gesichtshälfte, Zungenmuskulatur, Kaumuskeln und Schlundmuskeln sowie Nacken- und Halsmuskeln sind bei Normaltemperatur nur sehr gering befallen, während sie in Kälte eine massive Versteifung zeigen. So genüge bei kalter Witterung schon ein leichtes Lächeln, um die Mimik in diesem Zustand verharren zu lassen. Auch sei das Kauen bei diesen Temperaturen sehr erschwert. Kieferöffnungs- und Kieferschließmuskeln seien dabei in gleichem Maße befallen. Bei Genuß von Speiseeis z.B. bemerke sie eine Versteifung und Unbeweglichkeit der Zunge und habe Schwierigkeiten beim Schlucken. Bei maximaler Seitwärtsdrehung des Kopfes bleiben die Halsmuskeln zunächst versteift, was sich aber nach mehrmaligem Hin- und Herwenden des Kopfes geringfügig bessert. Von den Muskeln der oberen Extremität sind insbesondere die Fingerbeuger (Unterarmmuskeln, Mm. flexores digitorum) befallen. Während bei Zimmertemperatur die ersten Kontraktionen bei mehrmalig ausgeführtem, maximalem Faustschluß nur eine geringe Erschlaffungsstörung zeigen, welche im Laufe der Muskelarbeit dann abnimmt, tritt schon bei geringfügiger Abkühlung der Fingerbeuger (d.h. des Unterarmes) eine hochgradige Muskelversteifung ein, eine Beugekontraktur der Finger, die eine vollständige Handöffnung nicht mehr erlaubt.
Im Anschluß daran geht dieser Zustand bei weiterer Dauer und/oder Zunahme der Abkühlung in die Phase der schlaffen Lähmung über. Während der Abkühlung werden im Unterarm feine Muskelfaserzuckungen bemerkt, welche manchmal auch zu sehen sind.

Die Oberarmmuskeln können auch von der Muskelversteifung und nachfolgender Lähmung betroffen sein, dies aber erst bei stärkerer Abkühlung. Das Gleiche gilt prinzipiell für die Muskulatur des Schultergürtels und des Rumpfes. Diese Muskeln werden aber in noch diskreterem Maße betroffen als die der Oberarme.
Was die Beine betrifft, so wird die Muskelfunktionsstörung besonders eindrucksvoll an den Oberschenkeln beschrieben. Die Betroffene sagt, daß sie nach längerem Sitzen schon in normaltemperierten Räumen oft in den Beinen so steif sei, gelegentlich verbunden mit Schwäche, daß sie sich nur noch mit Mühe und mit Hilfe der auf den Tisch aufgestützten Arme aufrichten könne. Das Gehen sei dann aufgrund der Muskelversteifung sehr erschwert, bessere sich aber bei Zimmertemperatur nach längerem, "mühsamem" Hin- und Hergehen. Sie werde dadurch "wieder lockerer".
Das Gleiche gelte für die Muskulatur der Waden.
Bei leichter Abkühlung, wie etwa beim längeren Sitzen in gekühlten Räumen (z.B. früher in der Schule, als im Winter nur unzureichend geheizt worden sei; in der Kirche nach längerem Sitzen oder Knien etc...), höre dagegen die Steifigkeit in den Beinen bei Bewegung nicht auf, sondern verstärke sich dadurch nur noch. Abhilfe bringe dann nur Wiederaufwärmung in warmen Räumen, wie ja auch generell das beste Mittel, die Steifigkeit zu beseitigen, ein heißes Bad sei. Muskelfaserzuckungen während der Abkühlung habe sie auch schon an den Oberschenkeln und Waden bemerkt.

Verschlechternd auf die Bewegungsstörung generell habe sich stets die Schwangerschaft ausgewirkt, in besonderem Maße bei den Kindern, die selber nicht betroffen seien.
Bessernd wirke stets das Essen, besonders in Form von heißen Getränken und Speisen. In nüchternem Zustand werde sie viel eher steif und schwach in den Muskeln. Alkohol übe prinzipiell keinen Effekt auf die Störung aus, weder vor, noch nach der Abkühlung genossen, abgesehen von einem subjektiven Wärmegefühl im Körper. Von spontan auftretenden

periodischen Lähmungen, (wie z.B. bei B.L. und B.R. vorhanden), berichtet sie nichts. Jede Schwäche, z.B. in den Beinen nach längerem Sitzen, sei auch stets mit Steifigkeit verbunden.
Wohl habe sie selten einmal nach massiver Abkühlung einen Schwächezustand in den Beinen gehabt, der noch bis zu 14 Tagen nach dem Ereignis angehalten habe, dann verbunden mit Muskelkater.
Bei der Untersuchung war B.T. in normalem EZ. und AZ; sie hat eine normal entwickelte Muskulatur, weder Hypertrophien, noch Atrophien, auch die Muskelkraft ist als normal zu bezeichnen.
Eine mechanische myotone Reaktion an der Zunge und am Daumenballen ist auslösbar. Ein fluktuierender Verlauf der Paramyotonie und Myotonie besteht nicht.
B.T. hat eine Paramyotonie schweren Grades mit einer Myotonie leichten Grades.

2. B.L., 3o jähriger Mann, Sohn von B.T.

Schon als kleines Kind habe er beim Spielen draußen in der Kälte, besonders bei nass-kalter Witterung, "kleine Augen und steife Hände" bekommen. Dies sei auch heute noch in der Kälte regelmäßig der Fall. Nach mehrmaligem festen Zukneifen der Augen auch bei Zimmertemperatur werden diese schlitzförmig klein, dann aber nach weiterem, etwa 1o malig hintereinander ausgeführtem Lidschluß wieder normal weit. Dieser Mechanismus "funktioniere" auch in der Kälte, er könne so eine "Prophylaxe" für etwa eine halbe Stunde betreiben, in der er dann keine "kleinen Augen" mehr bekäme.
In etwas schwächerem Maße sind auch die inneren Augenmuskeln sowie der M. levator palpebrae betroffen: Das anfänglich durch schnelles Herabblicken auslösbare "lid lag"-Phänomen verschwindet nach mehrmaligen Versuchen. Auch die Doppelbilder, die anfänglich nach raschem Hin- und Herblicken auftreten, verschwinden nach 4-5 Augenbewegungen.

Die Muskulatur von Zunge und Schlund sei nur bei Kälte betroffen, so zum Beispiel beim Genuß von Speiseeis.

Was die obere Extremität betrifft, so seien Schultergürtel und Oberarme kaum betroffen, jedoch die Unterarmmuskulatur, insbesondere die Fingerbeuger in sehr starkem Ausmaße. Bei Zimmertemperatur ist bei maximalem Faustschluß, schnell hintereinander ausgeführt, eine deutliche Erschlaffungsverzögerung der ersten vier Kontraktionen zu sehen, die bei den weiteren Kontraktionen vollkommen verschwindet und erst nach längerer Muskelruhe wieder analog auftritt.
In Kälte tritt zunächst eine Verstärkung dieser Symptomatik ein, dann verschlechtert sich aber zusehends mit jeder Bewegung die Muskelversteifung in den Fingern, um schließlich bei noch stärkerer oder längerer Kühlung in den Zustand der schlaffen Lähmung überzugehen. Diese hält dann für mehrere Stunden an.
Die Muskulatur des Rumpfes ist nur bei sehr starker Kälteexposition, dann auch nur geringgradig, betroffen.

An den Beinen sind die Oberschenkel stärker als die Waden betroffen, und zwar zum einen bei Zimmertemperatur nach längerer Muskelruhe, z.B. nach langem Sitzen, und zum anderen nach Abkühlung. Nach längerem Sitzen z.B. tritt oft eine Muskelversteifung auf, verbunden mit Schwäche. Diese geht nach Bewegung, z.B. nach Umhergehen, zurück. Diese Erschlaffungsstörung ist bei Kälte sehr viel ausgeprägter, und es dauert dann auch länger, bis er sie durch Bewegung "weggearbeitet" hat.
Insgesamt sei aber die untere Extremität weniger stark betroffen, als die obere Extremität und das Gesicht. Was B.L. aber besonders an den Beinen aufgefallen ist, ist die spontan auftretende, im Abstand von einem Monat sich wiederholende periodische Lähmung, die dann aufträte, wenn er sich stundenlang nicht bewegt hätte, so etwa nach langem Sitzen oder langem, regungslosem Stehen. Er sei im Anschluß daran

oft nicht mehr oder kaum noch in der Lage zu gehen, da die Muskeln "dann so schwach" seien. Der Körper werde dann nur durch "die Statik, d.h. durch die Knochen" aufrechtgehalten.
Nach mühsamen, anfänglich kaum möglichen Bewegungsversuchen gehe es dann immer besser, bis schließlich nach etwa einer Stunde "Training" dieser temperaturunabhängige (!) Zustand vollkommen beseitigt sei.
Mit dieser spontanen periodischen Lähmung einhergehend komme es auch gelegentlich zu feinen Muskelfaserzuckungen unter der Haut mit Spannungsgefühl, und im Anschluß an die Lähmung habe er Muskelkater. Der Schwächezustand in den Beinen werde durch die Zufuhr von Kohlenhydraten nicht etwa vermindert, sondern - im Gegenteil - eher noch verstärkt.
Alkohol beeinflusse weder die Erschlaffungsstörung- bei Normaltemperatur oder in Kälte - noch die beschriebenen Lähmungsattacken, einerlei ob vor oder nach dem Eintritt der Behinderung genossen. Bei der Untersuchung befindet sich B.L. in gutem EZ. und AZ, die Muskulatur ist gut ausgeprägt. Sie zeigt weder auffällige Hypertrophien noch Atrophien.
Eine mechanische myotone Reaktion der Zunge ist auslösbar. Ein fluktuierender Verlauf ist nicht zu eruieren.
B.L. hat eine Paramyotonie mittleren Grades mit Myotonie mittleren Grades.

3. B.R., Sohn von B.T., 26 jähriger Mann

Auch er ist schon im Säuglingsalter von den Eltern als "betroffen" erkannt worden. Solange er sich erinnern kann, bekommt er bei Kälte "kleine Augen und steife Finger". Bei Normaltemperatur und in Kälte am deutlichsten betroffen sind die Mm. orbiculares oculi und die Mm. flexores digitorum.
Nach mehrmaligem festen Zukneifen der Augen werden diese auch schon bei Zimmertemperatur schlitzförmig verengt, was

sich aber bei weiterem Lidschluß, mehrmalig hintereinander ausgeführt, dann beheben läßt. Dadurch könne er auch bei Kälte, wo schon eine bis zwei Kontraktionen genügten, um "kleine Augen" zu bekommen, diesen Zustand, wenn auch langsamer, wieder "wegarbeiten". Dann habe er für mindestens eine halbe Stunde "Prophylaxe" betrieben und bekomme für diese Zeit dann trotz Kälte und trotz Lidschluß keine "Schlitzaugen" mehr.

Die Muskulatur der Mimik, der Zunge, die Kau- und Schlundmuskeln, sowie die Nacken- und Halsmuskeln sind bei Normaltemperatur so gut wie nicht betroffen, zeigen aber bei Abkühlung eine deutliche Erschlaffungsstörung, weniger einen Lähmungszustand. So werde auch bei ihm die Zunge beim Essen von Eis "plump und unbeweglich", sowie das Schlucken erschwert. Dies bessere sich erst nach Weglassen der kalten Speisen oder Getränke.
Er berichtet über eine mehr oder minder ausgeprägte Behinderung beim Kauen unter Kälteexposition, sowie über eine Versteifung der Halsmuskulatur beim Seitwärtsdrehen des Kopfes, ebenfalls fast nur bei Kälte. Im Gegensatz zu den Rumpfmuskeln, dem Schultergürtel, sowie den Oberarmmuskeln sind die Unterarmmuskeln besonders stark betroffen (Mm. flexores digitorum). Nach rasch hintereinander ausgeführtem, maximalem Faustschluß ist eine deutliche Erschlaffungsstörung bei den ersten vier Kontraktionen zu sehen, die nach mehrfachen Kontraktionen dann rasch verschwindet. Diese Erschlaffungsstörung verstärkt sich in Kälte, besonders bei nass-kalter Witterung, erheblich. Sie ist anfangs auch hier durch mehrfache Muskelkontraktionen "wegzuarbeiten", bei weiterer Kühlung aber verstärkt sich mit jeder Bewegung die Steifigkeit, die dann schließlich von einer schlaffen Lähmung abgelöst wird. Diese dauert dann über Stunden an. An der unteren Extremität sind es besonders die Oberschenkelmuskeln, die befallen sein können und gelegentlich auch die Wadenmuskeln. So berichtet auch er, daß in seltenen Fällen

nach längerem Sitzen in normaltemperierten Räumen schon ein Wiederaufstehen fast unmöglich sei, da die Muskeln dann "so schwach und so steif" seien. Dies sei in kalter Umgebung verstärkt der Fall. Nach langem regungslosen Sitzen oder Stehen bekomme er - wenn auch selten - "Lähmungszustände" in den Beinen, die ihm das Gehen fast unmöglich machten. Sie treten temperaturunabhängig auf - bisweilen auch in gut geheizten Räumen. Nach mühsamen Bewegungsversuchen werde es allmählich wieder besser, und nach einer Stunde "Training" sei der Lähmungszustand in den Beinen dann wieder vollkommen behoben.
Dieser gehe bisweilen auch mit feinen Muskelfaserzuckungen sowie mit Muskelkater einher. Das Essen sei für ihn ohne Bedeutung für das Eintreten und das Ausmaß der Muskelfunktionsstörungen. Alkohol übe, abgesehen von einem subjektiven Wärmegefühl, keinerlei Effekt aus, einerlei ob vor, während oder nach dem Eintritt der Steifigkeit und/oder Schwäche genossen.
Wohl habe er manchmal den Eindruck gehabt, daß nach einem alkoholreichen Abend der Schwächezustand in den Muskeln besonders deutlich gewesen sei. Andererseits habe er aber auch schon Lähmungsattacken nach einem Abend ohne Alkohol gehabt.
Bei der Untersuchung befand B.R. sich in gutem EZ. und AZ.; die Muskulatur ist auch bei ihm gut ausgeprägt, Hypertrophien oder Atrophien bestehen nicht. Die Muskelkraft ist normal. Eine mechanische myotone Reaktion von Zunge und Daumenballen ist auslösbar. Ein fluktuierender Verlauf von Paramyotonie und Myotonie ist nicht zu eruieren.
B.R. hat eine mittelgradig ausgeprägte Paramyotonie mit einer ebenfalls mittelgradigen Myotonie.

4. B.B., Tochter von B.T. 22 jährige Frau

Auch bei ihr ist schon seit dem Säuglingsalter das Auftreten von "kleinen Augen und klammen Fingern" in Kälte bekannt. Auch sie mußte sich beim Spielen in kühler und kalter Umgebung oder im Winter im Schnee sowie beim Sportunterricht im Freien wie ihre beiden Brüder zurückhalten. Auch bei ihr kommt es bei den ersten raschen Blicksenkungen zum "lid lag"-Phänomen, das dann bei mehreren Versuchen verschwindet. Das Gleiche gilt für die anfänglich auftretenden Doppelbilder, die nach mehrmaligem Hin- und Herblikken verschwinden. "Lid lag"-Phänomen und Doppelbilder verstärken sich in Kälte geringfügig. Anders beim M. orbicularis oculi und der mimischen Muskulatur der unteren Gesichtshälfte: Nach mehrmaligem festen Zukneifen der Augen bei Zimmertemperatur bleiben diese schlitzförmig verengt, ohne daß sie sich durch mehrmaliges Augenschließen wieder in den Ausgangszustand bringen ließen. Erst nach etwa 1o Minuten Muskelruhe in Wärme erreichen sie ihren Ausgangszustand wieder. Bei Kälte tritt dieser Zustand schon wesentlich eher ein und ist dann nur durch äußere Wärme wieder zu beheben.
Das gleiche gilt für die mimische Muskulatur der unteren Gesichtshälfte, die bei Normaltemperatur nur diskret, in Kälte aber deutlich betroffen ist. In Kälte ist ebenfalls das Kauen erschwert, Nacken- und Halsmuskulatur sind versteift, das Schlucken ist erschwert; die Zunge werde beim Genuß von Speiseeis "steif und plump".

Die Muskulatur des Rumpfes und des Schultergürtels ist weniger deutlich betroffen als die der Oberarme und ganz besonders die der Unterarme (Mm. flexores digitorum). Nach maximal stark ausgeführtem Faustschluß, mehrmals hintereinander wiederholt, ist eine verzögerte Erschlaffung bei den ersten beiden Kontraktionen bei Zimmertemperatur zu sehen. Danach sind die Hände wieder normal schnell beweglich. In Kälte bekomme sie sehr schnell "steife Hände",

die dann mit jeder Bewegung nur noch "steifer" würden und schließlich bei fortdauernder Kühlung in den Zustand der schlaffen Lähmung übergingen. Das Gleiche gilt prinzipiell auch für die Muskeln der unteren Extremität, die Oberschenkel- und Wadenmuskulatur. Nach längerem Sitzen auch in normaltemperierten Räumen werde sie gelegentlich in den Oberschenkeln steif und verspüre dabei eine Schwäche, was sich aber bei Zimmertemperatur und auch bei leichteren Kälteexpositionen durch Bewegung der Beine beheben ließe. Unter massiver Abkühlung aber geraten auch die Beine bei ihr in einen Lähmungszustand. So berichtet sie, daß sie nach einer Überfahrt über den Kanal, bei der sie nachts auf dem Schiffsdeck geschlafen habe, "völlig gelähmt" gewesen sei und nur noch mit fremder Hilfe das Schiff habe verlassen können. Dieser Zustand habe noch zwei Tage danach angedauert, so daß sie wegen der Schwäche habe im Bett liegen müssen. Danach habe sie Muskelkater gehabt, den sie auch sonst gelegentlich nach längerem Sitzen zusammen mit Steifigkeit und Schwäche - auch begleitet von Muskelfaserzuckungen - habe. Über spontan auftretende periodische Lähmungen, wie bei den beiden Brüdern, kann sie nichts berichten. Ein Schwächegefühl sei bei ihr auch stets mit Steifigkeit verbunden.

Sie zeigte bei der Untersuchung einen mageren Körperbau. Die Muskulatur ist bei ihr gering ausgeprägt, Hypertrophien oder Atrophien sind nicht zu sehen. Ein fluktuierender Verlauf von Paramyotonie oder Myotonie ist nicht zu eruieren. Eine mechanische myotone Reaktion der Zunge und des Daumenballens ist auslösbar. Nach eigenen Angaben ist sie in nüchternem Zustand besonders von Muskelsteifigkeit und Schwäche betroffen; Alkohol übe, weder vor noch nach Kälteexposition genossen, keinerlei Effekt auf Steifigkeit oder Schwäche aus, wohl aber habe sie den Eindruck, daß sie nach abendlichem Alkoholgenuß am nächsten Morgen eher als sonst in den Zustand der Muskelversteifung und -schwäche gerate. In diesem Zustand wirke dann Bewegung bessernd.

B.B. hat eine Paramyotonie mittleren Grades mit Myotonie leichten Grades.

5. M.I.,4o jährige Frau, Nichte von B.T.

Die Betroffene, die - solange sie sich erinnern kann - in der Kälte "kleine Augen und steife Hände" bekommt, hat in Wärme lediglich eine sich am M. orbicularis oculi zeigende Erschlaffungsstörung. Bei Zimmertemperatur geraten die Augen nach mehrmaligem, kräftigem Lidschluß in einen schlitzförmigen Zustand, der sich nur durch etwa 1o-minütige Ruhe wieder beheben läßt, nicht aber durch mehrmalige Muskelarbeit. Das "lid lag"-Phänomen ist nicht sicher auslösbar, auch kann sie über das Auftreten von Doppelbildern nach raschem Seitwärtsblick nichts berichten, weder bei Zimmertemperatur, noch in Kälte. Wohl seien in der Kälte die Muskeln des Halses und des Nackens versteift, was sich dann durch jede Bewegung nur noch verstärke. Das Gleiche gilt für die mimische Muskulatur der unteren Gesichtshälfte ("Stehenbleiben" des Mundes beim Lachen etc...). Beim Genuß von Speiseeis sei auch die Zungenmuskulatur und Schlundmuskulatur versteift, ebenfalls sei das Kauen in Kälte sehr erschwert. Diese Zustände ließen sich nur beheben durch das Meiden von Kälte. Auch bei M.I. sind die Fingerbeuger (zusammen mit dem Mm. orbiculares oculi) die am stärksten betroffenen Muskeln, während die Muskulatur des Rumpfes, des Schultergürtels und der Oberarme nur wenig betroffen sind. Bei Zimmertemperatur zeigt sich beim maximalen Faustschluß keinerlei Erschlaffungsstörung, während diese in Kälte eindrucksvoll zu sehen ist. Die Steifheit der Hände werde durch mehrmaliges Bewegen dann nicht etwa gebessert, sondern weiter verschlechtert, bis sie dann in eine schlaffe Lähmung übergingen. Diese halte dann für mehrere Stunden an.
Was die untere Extremität anbelangt, so seien hier vor allem die Oberschenkelmuskeln neben den Waden betroffen. Nach längerem Sitzen, in kühlen Räumen, werden die Oberschenkel steif, was sich nach längerem Hin- und Hergehen dann aber bessere, in Wärme sei diese Steifigkeit nach längerem Sitzen

nur extrem selten aufgetreten, mit Ausnahme der Schwangerschaft, wo sie regelmäßig "steif" geworden sei. Dies habe sich in dieser Zeit auch nicht "wegarbeiten" lassen.
Schwäche in den Beinen kenne sie nur in Zusammenhang mit Steifigkeit, die - abgesehen von der Schwangerschaft - nur in Kälte aufgetreten sei. So berichtet sie, daß sie im Winter als Kind bei der Mutter längere Zeit hinten auf dem Fahrrad gesessen habe und beim Versuch, abzusteigen, ihre Beine nicht mehr habe bewegen können und "aus Schwäche" hingestürzt sei.
Auch erinnert sie sich, daß sie als Kind nach dem Klavierunterricht, der in ungeheizten Räumen stattgefunden habe, nachher "schwache Beine" gehabt hätte.
Solche Zustände könnten dann noch von tagelangem Muskelkater gefolgt sein. Über spontan auftretende periodische Lähmungen (bei Normaltemperatur) kann sie nichts berichten.
Sehr großen Wert legt sie auf das morgentliche Frühstück, da sie danach "in den Muskeln fit" sei. Bei Verzicht auf das Frühstück gerate sie sehr schnell - bei auch schon leichterer Kühlung - in den Zustand der Steifheit und Schwäche.
Alkohol übe keinerlei Einfluß auf die Störung aus.

M.I. hat eine normal entwickelte Muskulatur mit normaler Muskelkraft. Anzeichen von Hypertrophie oder Atrophie bestehen nicht. Eine mechanische myotone Reaktion der Zunge ist nicht auslösbar. Ein fluktuierender Verlauf der Muskelfunktionsstörung ist nicht zu ermitteln.
M.I. hat eine Paramyotonie schweren Grades mit nur sehr diskret ausgeprägter Myotonie.

6. M.A., 11 jähriges Mädchen, Tochter von M.I.

Schon direkt nach der Geburt wurde sie von den Eltern als "betroffen" erkannt, da sie nach dem Auflegen eines kalten Waschlappens "kleine Augen" bekam. Beim Spielen im Freien

bei kühler oder naßkalter Witterung sowie im Winter bekommt sie "klamme Finger", solange sie sich erinnern kann. Bei ihr ist - wie bei der Mutter - das "lid lag"-Phänomen nicht auslösbar. Auch Doppelbilder nach Seitwärtsblick kennt sie nicht. Nach mehrmaligem festen Zukneifen der Augen bei Zimmertemperatur verharren diese im schlitzförmigen Zustand, was sich nach wiederholten Versuchen nur noch verschlechtert. Erst nach etwa 1o Minuten Muskelruhe gelangen die Augenlider wieder in den ursprünglichen Zustand zurück. Auch sie gibt an, daß beim Essen von Eis die Zunge "steif" werde. Das gilt auch für die Kaumuskeln, Schlundmuskeln und für die mimische Muskulatur der unteren Gesichtshälfte bei Kälteexposition.

An der Rumpfmuskulatur hat sie nach ihren Aussagen - und auch nach Aussagen der Mutter - keine Symptome bemerkt, ebensowenig am Schultergürtel. An der oberen Extremität ist auch bei ihr der Oberarm weniger, mehr der Unterarm, insbesondere die Fingerbeugemuskulatur (Mm. flexores digitorum) betroffen. Bei Kälte verstärke jede Bewegung die Muskelsteifigkeit, die dann in die für mehrere Stunden anhaltende Lähmung überginge. Bei Zimmertemperatur zeigt sie - auch nach längerer Muskelruhe - keinerlei Erschlaffungsstörung. Auch bei ihr sind die unteren Extremitäten nur diskret befallen, auch hier die Oberschenkel deutlicher als die Waden. So komme es sehr selten nach längerem Sitzen in normal geheizten Räumen zu einer Steifheit und Schwäche in den Beinen, die sich dort aber "wegtrainieren" lasse. Bei Kälte nehme nach längerer Ruhe in den Beinen die Steifigkeit erheblich zu, wenn sie laufen müsse - verbunden mit einem Schwächegefühl.
Anamnestisch kann man über spontan auftretende periodische Lähmungen nichts erfahren, ebensowenig natürlich über die Wirkung von Alkohol. Das Essen ist nach ihren Angaben für das Auftreten und das Ausmaß der Störung ohne Bedeutung. Das Mädchen ist von zierlichem Körperbau, zeigt weder Muskelhypertrophien noch -atrophien.

Eine mechanische myotone Reaktion an der Zunge ist nicht auslösbar, am Daumenballen nur diskret auslösbar.
Ein fluktuierender Verlauf ist nicht zu eruieren.
M.A. hat eine Paramyotonie mittleren Grades mit nur sehr diskret ausgeprägter Myotonie.

7. M.D., 8 jähriges Mädchen, Tochter von M.I.

Die Störung ist auch bei ihr schon seit dem Säuglingsalter bekannt. Beim Spielen in kälterer Witterung bekommt auch sie "kleine Augen und klamme Finger" sowie eine "Verzerrung" im Gesicht. Das "lid lag"-Phänomen ist nicht auslösbar, nach raschem Seitwärtsblick treten - angeblich weder in Wärme noch in Kälte - Doppelbilder auf. Wohl hat sie beim Eisessen die "steife Zunge" und Schwierigkeiten beim Schlucken, sowie eine Erschwernis beim Kauen unter Kälteeinwirkung, z. B. im Winter auf dem Schulhof. Dann verspüre sie neben der Versteifung der Kaumuskulatur bisweilen auch eine "Verkrampfung" der Hals- und Nackenmuskeln. Bei mehrmalig ausgeführtem maximalen Lidschluß bleiben die Augen auch bei Zimmertemperatur schlitzförmig verengt und gehen erst innerhalb einer Ruhepause von etwa 8 - 1o Minuten langsam in ihre Ausgangsstellung zurück. Durch mehrmaliges Zukneifen verstärkt sich diese Erschlaffungsstörung immer mehr. Wie sie sagt, bekomme sie in der Kälte schon nach ein- bis zweimaligem Zukneifen die Augen kaum noch auf. Es helfe dann nur die Wärme.

Ob und in welchem Ausmaße die Rumpfmuskeln, der Schultergürtel und die Oberarmmuskeln betroffen sind, war nicht sicher zu ermitteln. Wie bei allen anderen Mitgliedern der Sippe sind auch bei ihr die am stärksten betroffenen Muskeln die Mm. flexores digitorum und die Mm. orbiculares oculi. Bei Zimmertemperatur ist bei ihr - auch nach längerer Muskelruhe - nach maximalem Faustschluß keine verzögerte Erschlaf-

fung festzustellen. Unter Kälteexposition ist sie aber schon sehr bald, nach wenigen Bewegungen der Hände, nicht mehr in der Lage, diese ungehindert zu bewegen bzw. vollständig zu öffnen. Abhängig von Dauer und Ausmaß der Temperatur geht dieser Zustand dann auch bei ihr in die schlaffe Lähmung über, die dann für mehrere Stunden anhält. Das Kind berichtet, daß die Finger am schnellsten wieder "besser" werden, wenn es den Arm in warmes Wasser tue.
An den unteren Extremitäten habe sie bisweilen nach längerem Sitzen bei Zimmertemperatur eine Versteifung in den Oberschenkeln, die aber nach einigem Hin- und Hergehen dann "von selbst" verschwinde, ebenso wie die manchmal bestehende Schwäche. In Kälte trete diese Versteifung der Beine, nach längerem Sitzen z.B., regelmäßig auf und sei dann nur noch mit Mühe durch Bewegung wegzubekommen. Wie sie sagt, habe das Essen keinen Einfluß auf die Störung. Über den Effekt von Alkohol konnten natürlich keine Aussagen gewonnen werden.
Das Kind hat einen zierlichen, altersgemäßen Körperbau, weist weder Muskelatrophien noch -hypertrophien auf und hat eine dem Alter entsprechend normale Muskelkraft.
M.D. hat eine Paramyotonie mittleren Grades mit sehr diskret ausgeprägter Myotonie.

Abb. 2 zeigt das "lid lag"-Phänomen (bei Normaltemperatur). Abb. 3 und 4 zeigen die Erschlaffungsstörung nach Kälteexposition am Unterarm (Mm. flexores digitorum), bzw. an den Augen (Mm. orbiculares oculi).

Die beiden Tabellen 1 a und 1 b sollen einen Überblick über die klinischen Symptome und deren graduelle Abstufung der Myotonie in Wärme und Myotonie in Kälte sowie der Paramyotonie geben.

Abb. 2: "lid-lag"-Phänomen bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R.).

Abb. 3: Paramyotone Kältelähmung bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R.).

Abb. 4: Tonischer Krampf (Versteifung) des M. orbicularis oculi nach Abkühlung (B.R.).
Patient kann nach kräftigem Augenzukneifen die Augen nicht wieder öffnen.

	B.T.	B.L.	B.R.	B.B.	M.I.	M.A.	M.D.
1. Myotonie d. M. levator palpebrae	++	++	++	++	(-)	(-)	(-)
2. Myotonie d. M. orbicularis oculi	(-)	++	++	(-)	(-)	(-)	(-)
3. Myotonie nach Seitwärtsblick	++	++	++	++	(-)	(-)	(-)
4. " der mimischen Muskulatur d. unteren Ges.-H.	+	+	+	+	(-)	(-)	(-)
5. Myotonie der Zunge	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6. Myotone Reaktion der Zunge und des Daumenballens	++	+++	+++	++	(+)	(-)	(-)
7. Myotonie der Kaumuskeln	+	++	++	++	(-)	(-)	(-)
8. Myotonie der Schlundmuskeln	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
9. Myotonie der Hand	+	++	++	+	(-)	(-)	(-)
1o. Begrenzte Öffnungsbewegung der Hand	+	++	++	+	(-)	(-)	(-)
11. Myotonie der Nackenmuskulatur	(+)	+	+	(+)	(-)	(-)	(-)
12. Myotonie der Beine	++	++	++	++	(+)	(+)	(+)
13. Myotone Reaktion der Extremitätenmuskeln	+	++	++	++	(+)	(+)	(+)
14. delayed myotonia, prolonged myotonia, (paradoxical m.)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
15. Unvollständige Relaxation nach wiederholten Muskelk.	++	++	++	++	(+)	(+)	(+)
16. Schmerzhafte Muskelkontraktionen	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
17. Muskelhypertrophie	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
18. Besonders feste Extremitätenmuskeln	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
19. Verminderte Muskelkraft	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
2o. Schmächtige Unterarmmuskeln	(-)	(-)	(-)	+	(-)	(+)	(+)
21. Kälteempfindlichkeit	+++	+++	+++	+	(+)	(+)	(+)
22. Fluktuierender Verlauf	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
23. Periodische Lähmungen	+	++	++	+	(+)	(+)	(+)
24. Schweregrad	++	+++	+++	++	+	(+)	(+)

Tabelle 1 a): Klinische Untersuchung bei Myotonie in Wärme bei der Sippe "Q" (in Anlehnung an ein Schema von BECKER, 1977).

Abstufungen der myotonen Symptomatik: (-); (+); +; ++; +++.

	B.T.	B.L.	B.R.	B.B.	M.I.	M.A.	M.D.
1. Myotonie d. M. levator palpebrae	+++	+++	+++	+++	(-)	(-)	(-)
2. " d. M. orbicularis oculi	(-) P	++ P	++ P	(-) P	(-) P	(-) P	(-) P
3. " nach Seitwärtsblick	+++	+++	+++	+++	(-)	(-)	(-)
4. " der mimischen Muskulatur d. unteren Ges.-H.	(-) P	++ P	++ P	(-) P	(-) P	(-) P	(-) P
5. " der Zunge	(-) P	(-) P	(-) P	(-) P	(-) P	(-) P	(-) P
6. Myotone Reaktion der Zunge und des Daumenballens	++	+++	+++	++	(+)	(-)	(-)
7. Myotonie der Kaumuskeln	(-) P	+++	+++	(-) P	(-) P	(-) P	(-) P
8. Myotonie der Schlundmuskeln	++ P	++	++	(+) P	(-) P	(-) P	(-) P
9. Myotonie der Hand	++ P	+++ P	+++ P	++ P	(-) P	(-) P	(-) P
1o. Begrenzte Öffnungsbewegung der Hand	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
11. Myotonie der Nackenmuskulatur	++	+++	+++	+++	+	+	+
12. Myotonie der Beine	++ P	+++	+++	+++ P	(+) P	+ P	+ P
13. Myotone Reaktion der Extremitätenmuskeln	++ P	+++	+++	++ P	+ P	+ P	+ P
14. delayed myotonia, prolonged myotonia (paradoxical m.)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
15. Unvollständige Relaxation nach wiederh. Muskelkontr.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
16. Schmerzhafte Muskelkontraktionen	++	+	+	++	++	++	++
17. Muskelhypertrophie	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
18. Besonders feste Extremitätenmuskeln	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
19. Verminderte Muskelkraft	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2o. Schmächtige Unterarmmuskeln	(-)	(+)	(-)	+	(-)	(+)	(+)
21. Kälteempfindlichkeit	+ P	+++ P	+++ P	+ P	(+) P	(+) P	(+) P
22. Fluktuierender Verlauf	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
23. Periodische Lähmungen	+	+++	+++	++	(+)	(+)	(+)
24. Schweregrad	++	+++	+++	++	+	(+)	(+)

Tabelle 1 b): Klinische Untersuchung bei Myotonie in Kälte und bei Paramyotonie bei der Sippe "Q" (in Anlehnung an ein Schema von BECKER, 1977).

Abstufungen der myotonen Symptomatik: (-); (+); +; ++; +++.

P = paramyotone Symptomatik

3. METHODIK

Abgesehen von der klinischen Untersuchung, die möglichst viele Muskelgruppen, insbesondere die der mimischen Muskulatur, der Handmuskulatur und der Beinmuskulatur erfaßt, wurden mechanographische und elektromyographische Untersuchungen an den typischerweise befallenen Fingerbeugemuskeln (Mm. flecores digitorum) sowie an den Oberarmbeugern (Bicepsgruppe) durchgeführt. Für die mechanographische Untersuchung an den Fingerbeugern stand eine Versuchsanordnung zur Verfügung, die die maximale willkürliche Kontraktion dieser Muskeln registrierte. Es wurden gemessen: Die maximale willkürliche isometrische Kontraktionskraft in NEWTON (N), die Zeit bis zur 75%igen Relaxation (Z 3/4 R) in SEKUNDEN (s) sowie die paramyotone Muskelversteifung der Fingerbeuger bei passiver Bewegung in NEWTON (N) (Abb. 5).

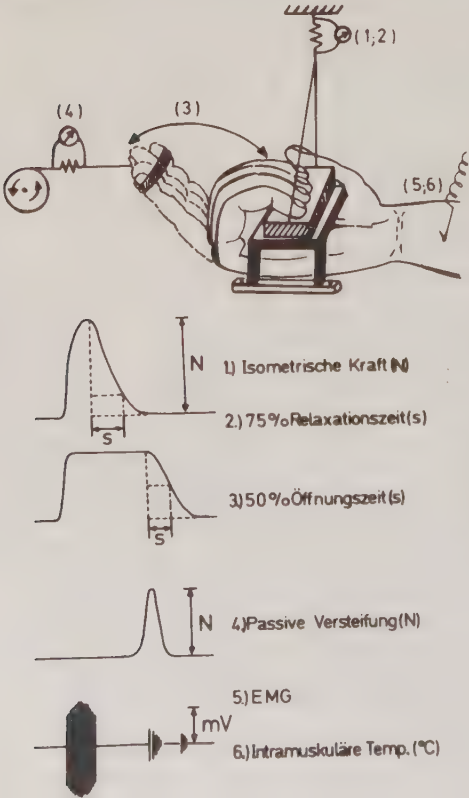


Abb. 5: Schematische Darstellung der Untersuchungsanordnung zur Messung der isometrischen Kraft der Fingerbeuger und von Anschlagskontraktionen mit Registrierung der Schließungs- und Öffnungsbewegungen der Finger. Ferner konnte die paramyotone Muskelversteifung bei passiver Bewegung der Beugemuskeln gemessen werden. Die elektromyographischen Ableitungen und die Messung der intramuskulären Temperatur erfolgte über konzentrische Nadel- und Platindrahtelektroden.

3.1. Fingerbeuger (Mm. flexores digitorum)

Man fixierte die Hand des Probanden durch einen in die Handinnenfläche gelegten Bügel. Der Proband wurde aufgefordert, die Finger in geschlossene Position zu bringen und anschließend auf eine Metallplatte zu drücken, die durch eine Hebelverbindung das Ausmaß und die Stärke der Kontraktion zu einem Kraftaufnehmer (HELLIGE 5o N) weiterleitete. Von diesem aus wurden die Kontraktionen auf einem Oscilloskop und auf einem Papierschreiber sowie auf Magnetband aufgezeichnet. Der Proband sollte die Fingerbeugemuskeln kurz und maximal schnell kontrahieren und danach sofort erschlaffen lassen. Nach wenigen Eingewöhnungsversuchen in diese zunächst etwas ungenau erscheinende Versuchsanordnung konnte man aber bei den folgenden Versuchen für den jeweiligen Probanden recht einheitliche Befunde gewinnen, die nur kleine, zu vernachlässigende Schwankungen aufwiesen.
Die bei der Paramyotonie nach Abkühlung auftretende Muskelversteifung der Fingerbeuger wurde durch ein relatives Maß bestimmt: An den Fingerendgliedern war eine Schnur befestigt, die zu einem Motor führte (Propellerverstellmotor, Kurzleistung 35o W, mit Magnetbremse versehen). In dem Augenblick, in dem die Erschlaffung der Fingerbeugemuskeln klinisch beendet war und der Proband nun aktiv gegen die Versteifung zu arbeiten begann, d.h. seine Finger aktiv zu öffnen versuchte, wurde der Motor eingeschaltet und die Finger aufgezogen. Die hierfür notwendige Kraft, das relative Maß für die Muskelspannung, wurde ebenfalls auf dem Oscilloskop sowie auf Papierschreiber und Magnetband aufgezeichnet.
Gleichzeitig mit diesen mechanographischen Untersuchungen erfolgten auch die elektromyographischen Ableitungen mit Hilfe einer bipolaren Nadelelektrode (o,1 mV/Div.) und gleichzeitig mit zwei Platindrahtelektroden (O,5 mV/Div.) (DISA 13 K 71), die durch eine Kanüle als Troikar eingeführt wurden und an der Spitze nicht mehr isoliert waren, sowie mit Hilfe einer konzentrischen Temperatur-EMG-Nadel (2 mV/Div.) (DISA 14 G o5),

die das EMG und die intramuskuläre Temperatur gleichzeitig ableitete. Die Nadelelektroden wurden jedesmal in der gleichen Tiefe intramuskulär eingestochen, an den gleichen Stellen des M. flexor digitorum superficialis. Beim aktiven Beugen zeigte die entsprechende Willküraktivität die richtige Lage der Elektroden an.
Die gesamte Apparatur war in einer Metallwanne befestigt, die mit Wasser gefüllt werden konnte und eine Ablaufvorrichtung besaß. Hierdurch war die Untersuchung des fixierten Unterarmes im Wasserbad beliebiger Temperaturen möglich. Die Kühlzeit bei jeder Temperatur betrug 45 Minuten. Die Registrierungen der Kraftaufnehmer wurden mit einem Gleichstromverstärker (TEKTRONIX), die EMG-Ableitungen mit einem EMG-Verstärker (DISA) verstärkt, und auf Magnetband aufgezeichnet.
Wegen der mehrere Stunden anhaltenden Kältelähmung bei Paramyotonie war nur jeweils ein Kühlversuch pro Tag und pro Extremität möglich.

3.2. Armbeuger (Bicepsgruppe)

Die Untersuchung der Armbeuger (Bicepsgruppe) wurde ebenfalls bei Kühlung in einem Wasserbad vorgenommen, mit verschiedenen gewünschten Temperaturen. Die elektromyographischen Untersuchungen erfolgten hier analog zu den Untersuchungen an den Fingerbeugern. Die mechanographischen Untersuchungen wurden nach der Methode von VREDENBREGT und RAU vorgenommen (1973) (Abb. 6). Nachdem der Oberarm horizontal gelagert und mit dem Unterarm in einen Winkel von 9o^{o} gebracht war, wurde am Handgelenk eine Metallmanschette befestigt, die ihrerseits über einen Hebelarm mit dem Kraftaufnehmer verbunden war (HELLIGE 1oo N).
Die Kontraktionen des Oberarms wurden nun kurz und schnell mit maximaler (willkürlicher) Kraft ausgeführt und über Kraftaufnehmer und Verstärker auf dem Oscilloskop, Papierschreiber und

Magnetband aufgezeichnet. Nach jeder maximalen Kontraktion erfolgte sofort die Muskelerschlaffung. Auch hier gab es nach einigen wenigen Einführungsversuchen keine größeren Artefakte seitens des Probanden mehr. Ebenfalls - wie bei den Versuchen an den Fingernbeugern - wurde vor jedem Versuch eine 15-minütige Muskelruhe eingehalten. Ein Versuch bestand auch hier aus jeweils 15 Kontraktionen. Der Kühlmodus mit 45-minütiger standardisierter Kühlung bei jeweils verschiedenen Temperaturen war analog zu dem an den Fingerbeugern. Auch an den Oberarmmuskeln konnte wegen der lang anhaltenden paramyotonen Muskellähmung nur immer ein Kühlversuch pro Tag und pro Extremität gemacht werden.

Diese Versuchsanordnung wurde bereits 1979 von HAASS, RICKER, HERTEL und HEENE beschrieben.

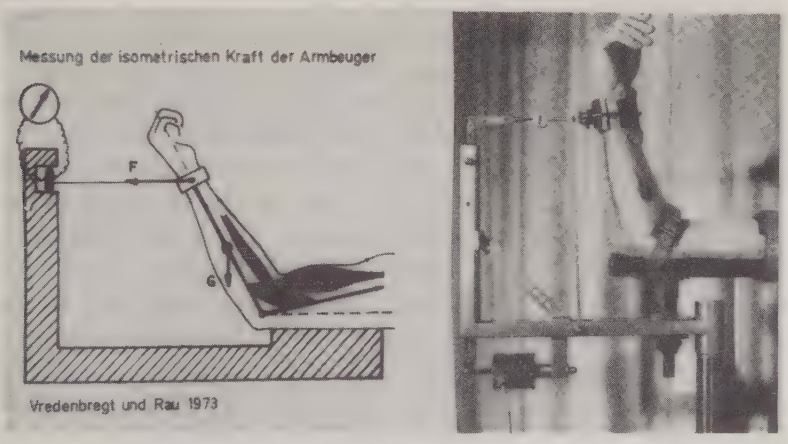


Abb. 6: Untersuchungsanordnung zur Messung der isometrischen Kontraktionskraft der Armbeuger nach der Methode von VREDENBREGT und RAU (1973).

4. ERGEBNISSE

4.1. Fragestellung

Die hier beschriebenen Familienmitglieder der Sippe "Q" sind bereits bei BECKER in der 197o erschienen Monographie "Paramyotonia congenita EULENBURG" und in der Dissertation von B. Böhlen (Marburg, 1948) beschrieben und dort als typische Paramyotoniker dargestellt, da man damals in erster Linie die Kältelähmung und Kältesteifigkeit in den Vordergrund der klinischen Beschreibung gestellt hatte. Bei den jetzigen Untersuchungen aber fand man bei den Kindern von B.T.: B.L., B.B. und insbesondere B.R. zusätzlich eine deutliche myotone Symptomatik der Muskelanomalie.
Es soll hier nun einerseits die Paramyotonie, die bei allen beschriebenen Probanden deutlich vorhanden ist, dargestellt werden und andererseits insbesondere die Variationsbreite der myotonen Symptomatik bei diesen Probanden differenziert werden. Eine myotone Muskelfunktionsstörung läßt sich sowohl bei Normaltemperatur als auch bei Kälte - in verschiedenem Ausmaße bei den verschiedenen Familiengliedern - beobachten.
Die Kriterien der Paramyotonie sind Muskellähmung mit abnehmender elektrischer Willküraktivität, Relaxationsstörung mit gleichzeitiger passiver Muskelspannung sowie eine Zunahme der Spontanaktivität und spontanen Muskelfibrillationen bei zunehmender Kühlung. Die myotone Symptomatik läßt sich mechanographisch durch das sogenannte "warm-up"-Phänomen darstellen und elektromyographisch durch die typische myotone Nachaktivität. Die Untersuchungen wurden einerseits an den Fingerbeugemuskeln (Mm. flexores digitorum) und andererseits an den Armbeugern (Bicepsgruppe) durchgeführt, wobei die Fingerbeuger differenziertere Untersuchungen ermöglichten.

4.2. Klinische und mechanographische Befunde bei Relaxationsstörung, Kältelähmung, Kältesteifigkeit

4.2.1. Fingerbeuger (Mm. flexores digitorum)

4.2.1.1. Isometrische Kontraktionskraft, Zeit bis zur 75%-igen Relaxation, Zeit bis zur 5o%igen Fingeröffnung bei B. R.

Was die myotone Symptomatik bei diesem Probanden betrifft, so nimmt sie bei Abkühlung zunächst zu, d.h. das "warm-up"-Phänomen ist bei leichterer Kühlung immer noch vorhanden, bei stärkerer Kühlung aber treten die paramyotonen Symptome immer mehr in den Vordergrund. Schließlich werden die immer stärker werdende Bewegungsbehinderung und die erhöhte Muskelspannung von der vollständigen schlaffen Kältelähmung abgelöst.

In Abb. 7 sind vier Versuchsserien von B.R. dargestellt, in denen die Fingerschließungs- und Öffnungsbewegungen bei den einzelnen Temperaturen aufgezeichnet sind. Der Zeitabstand zwischen den einzelnen Serien betrug jeweils 15 Minuten, während deren Muskelruhe eingehalten wurde. Bei Normaltemperatur (36,4° C) ist die myotone Muskelerschlaffungsstörung angedeutet zu erkennen (bei den ersten beiden Kontraktionen). Beim ersten Abkühlungsgrad, bei 34,5°, hat sie deutlich zugenommen. Der "warm-up"-Effekt tritt deutlich sichtbar ein. Die Kontraktionskraft hat geringfügig abgenommen. Obwohl die Erschlaffung der isometrischen Kontraktion vollständig ist, erkennt man schon hier eine Bewegungsbehinderung bei den Aufzeichnungen der Fingerposition. Beim nächsten Kühlversuch, bei 31,4° C, hat die myotone Relaxationsstörung zugenommen, mit auch hier deutlich vorhandenem "warm-up". Die Fingerposition zeigt aber eine Bewegungsbehinderung, so daß eine Öffnung der Finger

nach der 4. Kontraktion nicht mehr möglich ist.
Die isometrische Kontraktionskraft unterscheidet sich nicht wesentlich von der bei 34,5° C gemessenen. Anders verhält es sich beim letzten Kühlversuch: Bei 28,o° C hat die isometrische Kontraktionskraft deutlich abgenommen. Die Relaxationsstörung ist jetzt geringer, jedoch erkennt man immer noch ein "warm-up"-Phänomen.
Die Finger sind jetzt völlig unbeweglich geworden.

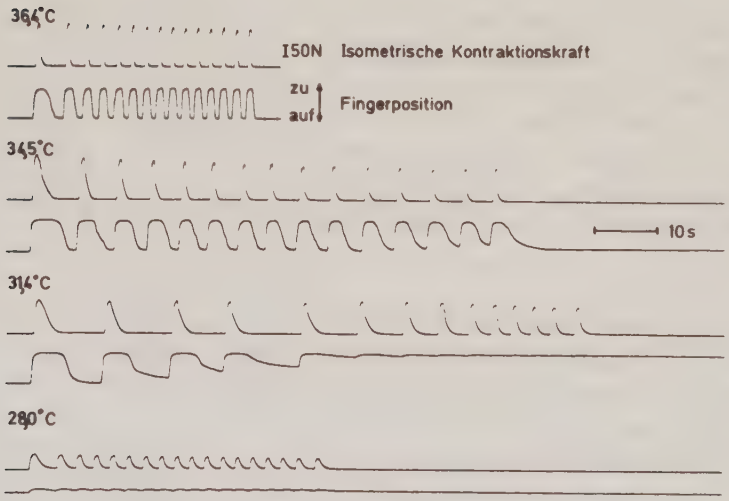


Abb.7 : Anschlagskontraktionen und Schließungs- und Öffnungsbewegung der Fingerbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R.) bei 36,4° C und nach Abkühlung auf 34,5° C, 31,4° C, 28,o° C i. m.

Die beiden Abbildungen 8 a und 8 b zeigen in einer anderen Versuchsserie bei B.R. die eben beschriebenen Phänomene in graphischer Aufzeichnung bei drei verschiedenen Temperaturen, verglichen mit den Verhältnissen bei Normaltemperatur. Die Kühlversuche wurden jeweils an verschiedenen Tagen ausgeführt. Pro Tag wurde nur jeweils ein Versuch bei Normaltemperatur und je zwei Kühlversuche im Abstand von 15 Minuten bei Muskelruhe durchgeführt. Die Kühlungszeit betrug 45 Minuten, während deren keinerlei Muskelarbeit geleistet wurde, bei jeweils verschiedenen Wassertemperaturen. Während die Ausgangskraft bei dem Probanden B.R. bei Normaltemperatur mit der von muskelgesunden Kontrollpersonen zu vergleichen ist (21o-25oN), läßt sich bei den Kühlversuchen eine deutliche Abnahme der isometrischen Kontraktionskraft nachweisen, die bei einer Temperatur von 3o,8° C nur noch 36 N betrug, d.h. nur noch 16 % der Ausgangskraft.

Die Kontrollpersonen hatten hierbei noch ihre fast vollständige Ausgangskraft behalten.

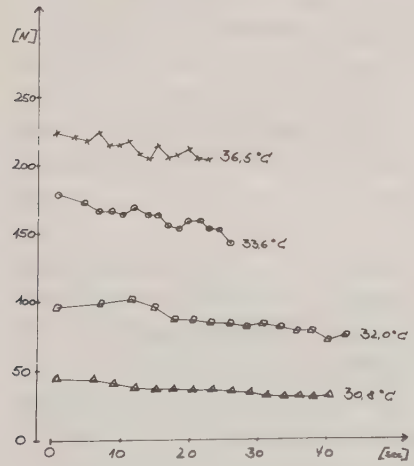


Abb. 8 a: Isometrische Kontraktionskraft der Fingerbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R.) bei einer intramuskulären Temperatur von 36,5° C, 33,6° C, 32,o° C und 3o,8° C.

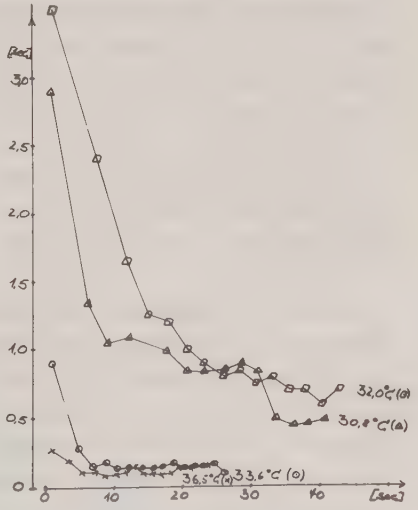


Abb. 8 b: Zeit bis zur 75%-igen Relaxation der Fingerbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie bei einer intramuskulären Temperatur von 36,5° C, 33,6°C, 32,o° C und 3o,8° C.

Die isometrischen Kontraktionen verhalten sich in ihrer Relaxation typisch myoton. Nachdem eine Muskelruhe von 15 Minuten eingehalten worden ist, kann man bei den ersten Kontraktionen eine maximal verlängerte Erschlaffung erkennen, die bei den folgenden Kontraktionen dann deutlich abnimmt: der "positive Übungseffekt" oder "warm-up"-Zustand hat sich eingestellt. Die Erschlaffung ist nach 2 - 3 Kontraktionen maximal schnell. Während die Relaxation bei den ersten drei Kontraktionen eine Zeit zwischen o,2 und o,7 sec. benötigte, ist bei der vierten Kontraktion die Erschlaffungszeit bei ihrem kürzesten Wert angelangt, d.h. im Mittel bei o,13 sec. Durch Aufwärmung der Fingerbeugemuskulatur kann eine noch kürzere Relaxationszeit (von o,11 sec., das entspricht Normalwerten) erreicht werden. Nach Abkühlung jedoch ist eine starke Zunahme der Relaxationsverlangsamung zu beobachten, die nach einigen Kontraktionen ebenfalls in den "warm-up"-Zustand übergeht, dann aber noch leicht über den Relaxationszeiten bei Normaltemperatur bleibt. Eine maximal lange Relaxationszeit konnte man nach Abkühlung auf 32° - 31° C beobachten. Im Verhältnis zum Normwert kann man bei der abgebildeten Untersuchung die Zeit bis zur 75%-igen Relaxation als etwa 32 mal länger bei den ersten Kontraktionen und etwa 6 mal länger bei der 15. Kontraktion messen. (Abb. 8 a und 8 b). Bei noch weiterer Abkühlung verkürzt sich die Relaxationszeit, wobei gleichzeitig eine stärkere Kältelähmung auftritt.

Die zweite Versuchsanordnung bestand darin, daß man - nachdem man die Ausgangswerte bestimmt hatte - die Fingerbeugemuskeln in Temperaturschritten abkühlte, wobei jede Temperaturdifferenz 1° - 2° C betrug. Bei jeder Temperaturstufe wurde nun ein Versuch (Serie von 15 Kontraktionen) ausgeführt, jeweils im Abstand von 15 Minuten Muskelruhe.
Vier typische Versuchsserien sind in Abb. 9 dargestellt. Wie auch bei der ersten Versuchsanordnung nahm hier die isometrische Kontraktionskraft jeweils mit sinkender Temperatur ab. Die Relaxationsverlangsamung jedoch blieb von der ersten bis

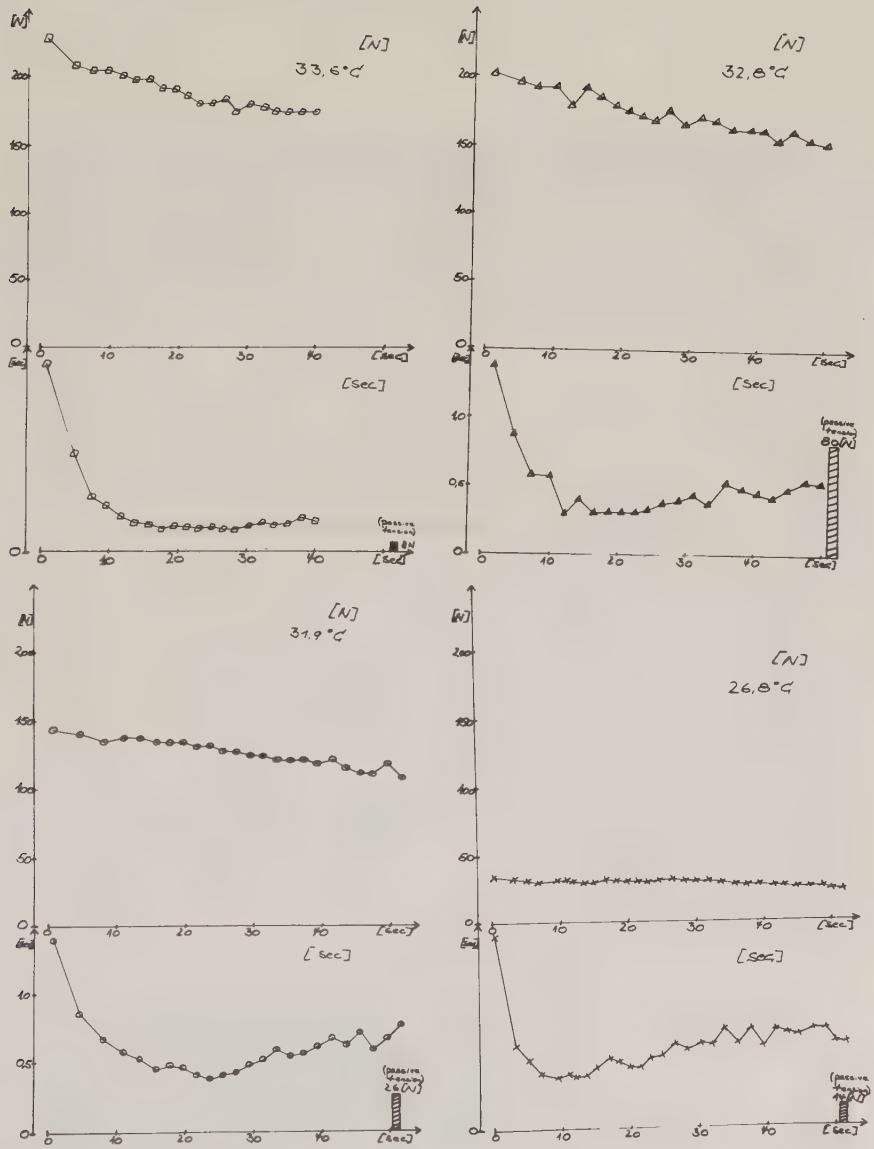


Abb. 9: Isometrische Kontraktionskraft (N) und Zeit bis zur 75%igen Relaxation (sec) der Fingerbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R.). Es wurde die 3. (33,5° C), 4. (32,8° C), 5. (31,9° C) und 1o. (26,8° C) Kontraktionsserie abgebildet. Zwischen jeder Kontraktionsserie wurde eine Muskelruhe von 15 min. eingehalten. Nach der jeweils letzten Kontraktion wurde die paramyotone Muskelversteifung bei passiver Bewegung (N) gemessen.

zur letzten Kühlstufe auf einem Wert von etwa 1,5 sec. stehen. Was das "warm-up"-Phänomen betrifft, so stellte sich dieses unterhalb von 33,5° C langsamer ein, und bei den weiteren Kontraktionen war dann auch wieder eine verlängerte Erschlaffungszeit zu beobachten. Unterhalb von 32° C ging die Muskulatur dann in die schlaffe Kältelähmung über.

Isometrische Kontraktionskraft und Relaxationszeit in beiden Untersuchungsanordnungen sind in Abb. 1o vergleichsweise dargestellt, wobei jeweils die ersten zehn Kontraktionen eines Versuches gemittelt aufgetragen sind. Was die Kältelähmung betrifft, so ist diese in beiden Versuchsanordnungen in ähnlicher Weise temperaturabhängig, wobei die Kältelähmung durch wiederholte Muskelarbeit zunimmt.
In der zweiten Untersuchungsanordnung (mehrere Temperaturstufen...) erfolgte die Abkühlung sehr langsam. Trotz mehrmalig geleisteter Muskelarbeit stellte sich eine gleich starke Kältelähmung ein wie bei der ersten Versuchsanordnung (Einzeluntersuchungen): Im ersten Fall erfolgte die Abkühlung in kleineren Schritten, dafür aber mit häufigerer Muskelarbeit, im zweiten Falle erfolgte die Abkühlung in großen Temperaturschritten, jedoch mit insgesamt weniger Muskelarbeit. Für den Grad der Kältelähmung entscheidend sind also sowohl die geleistete Muskelarbeit bei Abkühlung, als auch das Ausmaß der Kühlung selbst. Im Vergleich zu muskelgesunden Kontrollpersonen, die im Mittel noch bei 25° C 75 % ihrer Ausgangskraft bei Normaltemperatur (37° C) behalten hatten, hatte sich bei dem Probanden B.R. bei 23,2° C nach den letzten 12 hintereinander ausgeführten Versuchen eine komplette schlaffe Lähmung der Fingerbeugemuskulatur eingestellt. Bei Abkühlung auf niedrige Temperaturen wie 21° C i.m. führte eine nur zwei bis drei malige Fingerbeugebewegung ebenfalls zu einer fast kompletten schlaffen Lähmung, auch wenn zwischenzeitlich, d.h. während der Abkühlung keinerlei Muskelarbeit geleistet worden war. Die isometrische Kontraktionskraft war nun so gering, daß sie nicht mehr gemessen werden konnte. Fingerbewegungen waren nur noch über einige

Millimeter möglich. Was die Zeit bis zur 75%igen Relaxation betrifft, so konnte man in den Einzelversuchen bis zur Abkühlungsstufe von 31° C, wie schon oben beschrieben, beobachten, daß die Störung der Erschlaffung stark zunahm, im Gegensatz zu den in der zweiten Versuchsanordnung hintereinander durchgeführten Versuchen, bei denen der Mittelwert der Erschlaffungszeiten deutlich kleiner blieb.

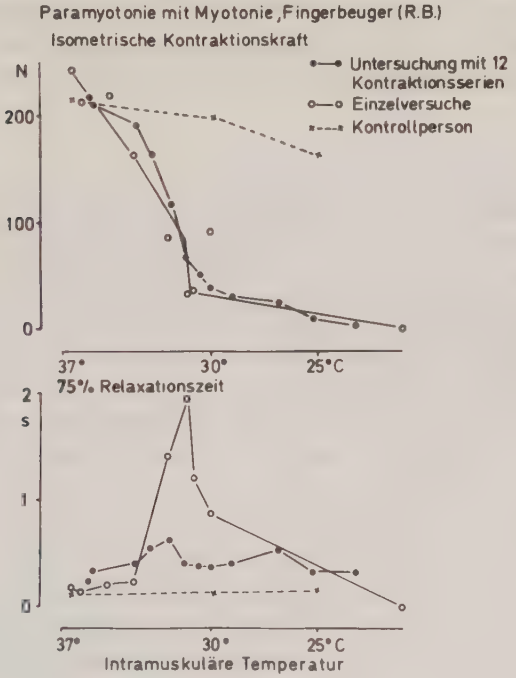


Abb. 1o: Isometrische Kontraktionskraft und Zeit bis zur 75%-igen Relaxation der Fingerbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R.) bei Einzelversuchen und einer Kontraktionsserie von 12 Untersuchungen im Abstand von 15 min.

Schon unterhalb einer Temperatur von 32,5° C war ein Abfallen der Relaxationszeit zu beobachten. Bei 27° C stellte sich wieder eine zunehmende Erschlaffungsstörung ein.
Man kann hieraus den Schluß ziehen, daß vermehrt ausgeführte Muskelkontraktionen die Erschlaffungsstörung graduell vermindern. Bei den Muskelkontraktionen, die aber nach Abkühlung ohne zwischenzeitliche Muskelarbeit erstmalig durchgeführt wurden, waren sehr lange Relaxationszeiten zu beobachten.
Eine Temperatur von 32° - 31° C kann als "kritischer Punkt" bezeichnet werden, unter dem dann die myotone Erschlaffungsstörung abnimmt, durch Muskelarbeit vermindert wird, während gleichzeitig die paramyotone Kältelähmung zunimmt.

4.2.1.2. Isometrische Kontraktionskraft und Zeit bis zur 75%-igen Relaxation bei den übrigen Familienmitgliedern der Sippe "Q": B.T., B.L., B.B., M.I., M.A., M.D.

Die paramyotone Kältesteifigkeit und nachfolgende Kältelähmung war auch bei den übrigen Familienmitgliedern vergleichbar massiv wie bei B.R. ausgeprägt (Abb. 11), was die mechanographischen (und elektromyographischen) Untersuchungen bestätigten. Die myotone Symptomatik war jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt. Der Bruder B.L. hatte eine etwa genauso starke myotone Relaxationsstörung wie B.R. (Abb. 12), bei der Schwester B.B. war sie etwas geringer. B.T. (Mutter von B.L., B.R., B.B.) hatte eine etwa genauso starke myotone Erschlaffungsstörung wie B.B. Die Nichte von B.T., M.I., und deren Kinder, M.A. und M.D., ließen keinerlei myotone Erschlaffungsstörung erkennen, weder bei Normaltemperatur, noch in Kälte, sondern erwiesen sich klinisch als reine Paramyotoniker.
Die mechanographischen Registrierungen bei M.I. und deren Kindern M.A. und M.D. konnten ebenfalls nicht als myotone Muskelfunktionsstörungen gewertet werden.

Abb. 11: Isometrische Kontraktionskraft bei Paramyotonie mit Myotonie (B.L.) bei einer intramuskulären Temperatur von 36,6° C, 34,o° C und 3o,7° C.

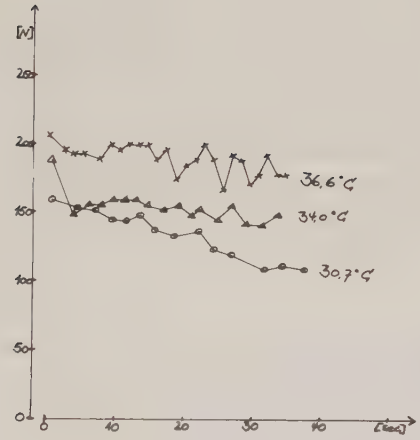
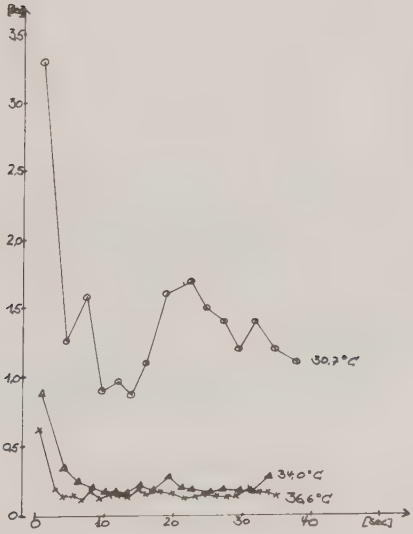


Abb. 12: Zeit bis zur 75%igen Relaxation bei Paramyotonie mit Myotonie (B.L.) bei einer intramuskulären Temperatur von 36,6° C, 34,o° C und 3o,7° C.



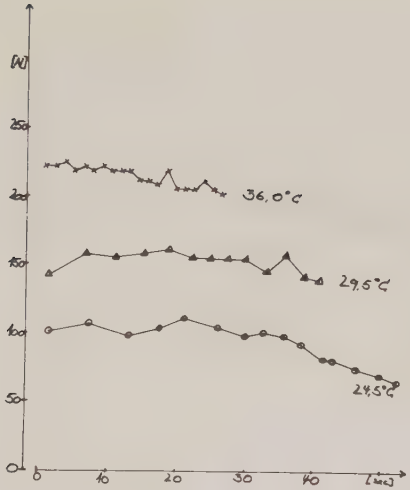
4.2.2. Armbeuger

Ebenfalls wie die Fingerbeugemuskeln (Mm. flexores digitorum) sollten nun auch die großen Armbeuger (Bicepsgruppe) auf eine gleichzeitig bestehende paramyotone und myotone Muskelfunktionsstörung hin untersucht werden. Bereits klinisch konnte man in Kälte eine Lähmung und Steifigkeit sowie manchmal auch eine schon bei Zimmertemperatur auftretende myotone Relaxationsstörung und eine deutlich sichtbare Perkussionsmyotonie erkennen. Diese Befunde sollten nun mechanographisch (und elektromyographisch) belegt werden.

4.2.2.1. Isometrische Kontraktionskraft

Bei dem Probanden B.R. ließ sich an den Oberarmmuskeln eine normale Ausgangskraft messen (ca. 25o N). Mechanographisch konnte man nachweisen (Abb. 13 a und b), daß eine Abkühlung zu einer deutlichen Verminderung der isometrischen Kontraktionskraft führte und daß die schließlich eintretende Kältelähmung durch Muskelarbeit weiter verstärkt wurde.
Abb. 14 zeigt das deutlich temperaturabhängige Verhalten der Paramyotonie-Probanden im Vergleich zu einer muskelgesunden Kontrollperson. Bei den Probanden B.R. und B.L. war nach den mechanographischen Registrierungen die Kältelähmung an den Oberarmmuskeln geringer als an den Fingerbeugern. Man kann nun einerseits annehmen, daß diese beiden Muskelgruppen von sich aus etwas unterschiedlich reagieren, andererseits ist aber schon auf Grund der anatomischen Gegebenheiten (größere Muskelmasse, Unterhautfettgewebe...) eine gleichmäßige Abkühlung der großen Oberarmmuskeln nicht in so starkem Maße wie bei den Fingerbeugemuskeln zu erwarten.

Abb. 13 a: Isometrische Kontraktionskraft



Isometrische Kontraktionskraft und 75 % Relaxationszeit der Armbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R.) bei einer intramuskulären Temperatur von 36,o° C, 29,5° C und 24,5° C.

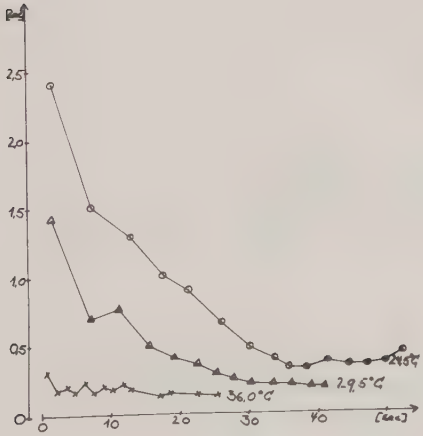


Abb. 13 b: Zeit bis zur 75%-igen Relaxation

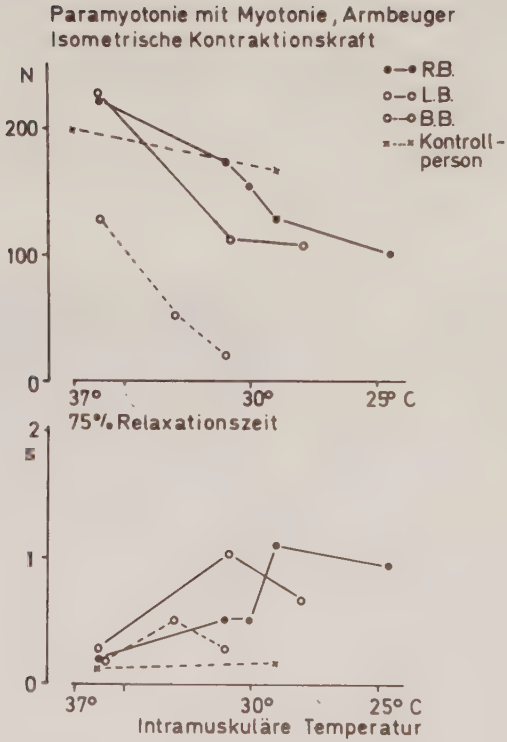


Abb. 14: Isometrische Kontraktionskraft und Zeit bis zur 75%igen Relaxation der Armbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R., B.L. und B.B.) verglichen mit einer Kontrollperson, in Abhängigkeit von der intramuskulären Temperatur.

4.2.2.2. Zeit bis zur 75%igen Relaxation

Wie schon erwähnt konnte man zuweilen auch an den Oberarmmuskeln bei Normaltemperatur eine leichte myotone Erschlaffungsstörung der ersten Kontraktionen erkennen (Abb. 15). Dieses myotone Symptom wurde bis etwa 24° C i.m. noch deutlicher. Dabei konnte man elektrische Nachaktivität als charakteristische myotone Symptomatik und ein "warm-up" beobachten. Etwa bei 25° C i.m. wurde von den Probanden eine länger dauernde "harte" Muskelversteifung angegeben, die der Untersucher auch deutlich tasten konnte, und die als paramyotone Versteifung dieser Muskeln gewertet werden konnte. Bei noch weiterer und längerer Kühlung nahm die myotone Erschlaffungsstörung deutlich ab, wobei gleichzeitig die Kältelähmung in den Vordergrund trat. Grundsätzlich verhalten sich die Oberarmmuskeln aller untersuchten Probanden wie die Fingerbeugemuskeln. Während bei B.L. und B.R. eine relativ starke myotone Symptomatik auch hier diagnostiziert werden konnte, hatte B.T. nur eine leichte myotone Erschlaffungsstörung, bei M.I., M.A. und M.D. fehlte sie ganz. Was B.B. betrifft, so führte bei ihr schon leichtere Abkühlung der Oberarmmuskeln zu einer sehr starken Relaxationsverlangsamung. Dies kann aber - wie schon erwähnt - auf ihren schmächtigen Körperbau mit nur sehr wenig Unterhautfettgewebe und geringer Muskelmasse zurückgeführt werden. Bei ihr konnte man eine besondere Variante der myotonen Erschlaffungsstörung in einer Untersuchungsserie erkennen: Nach Abkühlung des Oberarmes im Wasserbad von 24° C für die Zeit von 2o Minuten zeigte sie eine Nachkontraktion, welche mit elektrischer Nachaktivität einherging und auch das "warm-up"-Phänomen zeigte (Abb. 16).

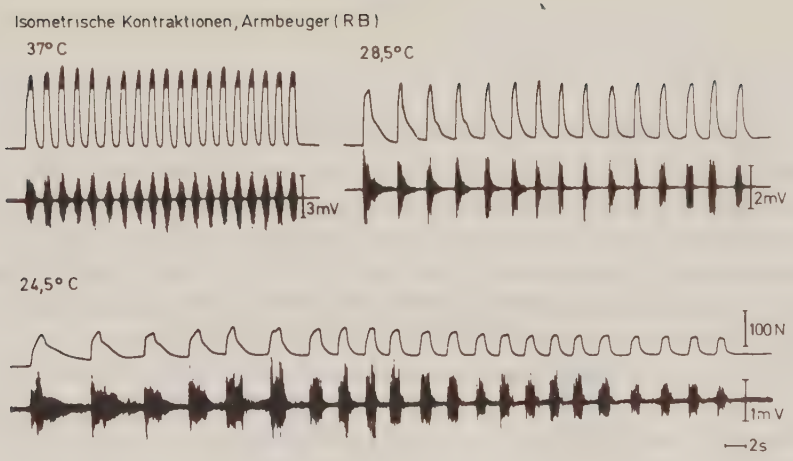


Abb. 15: Isometrische Kontraktionen der Armbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R.) bei einer intramuskulären Temperatur von 37,o ^{o} C, 28,5^{o} C und 24,5^{o} C. Die EMG-Ableitungen erfolgten über Platindrahtelektroden (2mV/Div.).

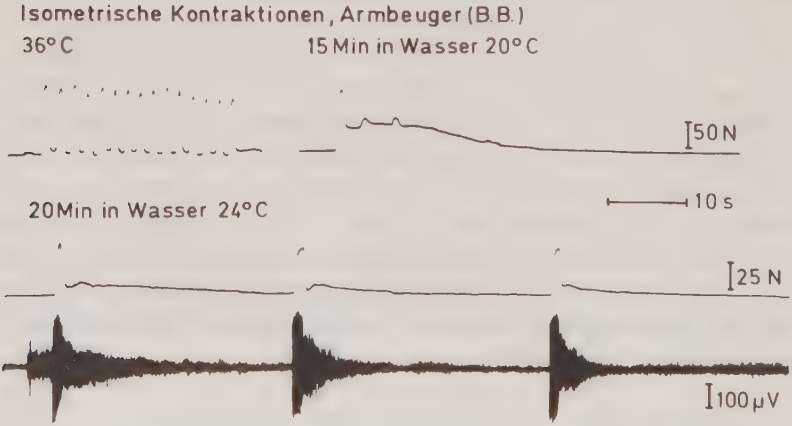


Abb. 16: Außergewöhnliche Relaxationsverlangsamung der isometrischen Kontraktionen der Armbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.B.) nach Abkühlung. Die EMG-Ableitung erfolgte über Platindrahtelektroden (2mV/Div.).

4.3. Elektromyographische Befunde bei Relaxationsstörung und Kältelähmung

Es besteht kein prinzipieller Unterschied zwischen den Ergebnissen, welche an den Armbeugern gewonnen wurden und den EMG-Untersuchungsergebnissen an den Fingerbeugemuskeln. Da an den Fingerbeugern eine größere Anzahl von Versuchsserien durchgeführt wurde sowie differenziertere Ergebnisse gewonnen wurden, werden hier im wesentlichen die EMG-Untersuchungsergebnisse an den Fingerbeugemuskeln beschrieben.
Die EMG-Ableitungen wurden gewonnen mit Hilfe von Platindrahtelektroden einerseits und über eine bipolare Nadelelektrode andererseits. Abb. 17 zeigt die isometrischen Kontraktionen und die dazugehörigen EMG-Ableitungen.
Bei Zimmertemperatur von 36° C i.m. kann man - wie schon erwähnt - typischerweise eine verlangsamte Muskelerschlaffung beobachten. Diese ist charakteristischerweise von einer myotonen Nachaktivität begleitet und normalisiert sich bei wiederholten Kontraktionen (Abb. 17). Ab der 5. Kontraktion ist die myotone Nachaktivität im allgemeinen ganz verschwunden, und man kann die sich an die Kontraktion anschließende Spontanaktivität finden. Somit kann man auch elektromyographisch das charakteristische "warm-up"-Phänomen erkennen. Nach Muskelruhe von ca. 15 Minuten ist wieder der Ausgangszustand erreicht, d.h. die myotone Relaxationsverzögerung mit typischerweise einhergehender Nachaktivität hat sich wieder eingestellt und ist nach etwa 4 - 5 Kontraktionen wiederum völlig verschwunden. In Korrelation zu diesem Verhalten ist bei einer Verlängerung der myotonen Relaxationszeit, z.B. bei Kühlung, auch eine Verlängerung der myotonen Nachaktivität zu beobachten.

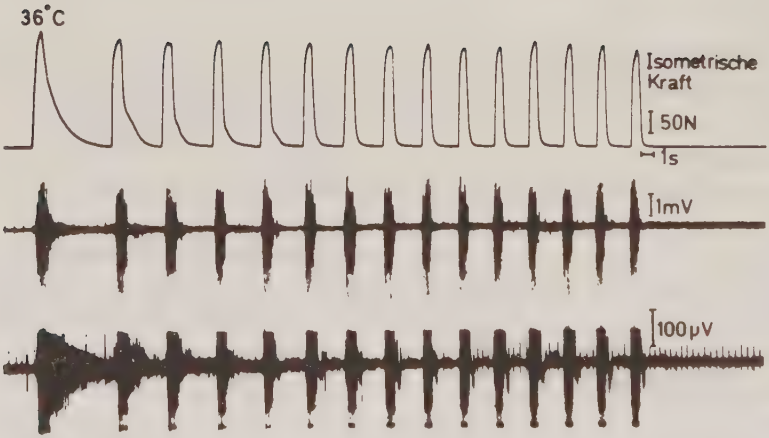


Abb. 17: Isometrische Kontraktionen der Fingerbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R_{δ}) bei einer intramuskulären Temperatur von 36,o° C. Die EMG-Ableitungen erfolgten über Platindrahtelektroden (2mV/ Div.) und eine bipolare Nadelelektrode (o,1 mV/ Div.).

Im Stadium der Kältelähmung nehmen auch die Potentialamplituden der willkürlichen Kontraktionen ab. So konnte man bei 34° C i.m. bei längerer Relaxationszeit gleichzeitig eine niedrigere Amplitude registrieren als bei 37° C i.m.. Auch bei 34° C i.m. bestand noch das "warm-up"-Phänomen, d.h. nach etwa 4 - 5 Kontraktionen war auch hier eine verlängerte Relaxationszeit mit entsprechender myotoner Nachaktivität nicht mehr zu registrieren. Die zwischen den Willküraktivitäten zu verzeichnenden Spontanaktivitäten hatten nun bei der Abkühlung zugenommen (Abb. 18). Bei noch weiterer Kühlung auf 27° C stellte sich eine besonders starke Relaxationsverlangsamung ein, die sich auch dadurch zeigte, daß der Muskel nun nicht mehr in der Lage war, komplett zu erschlaffen. In Bezug auf die Grundlinie der Registrierung war hier ein deutlicher Kontraktionsrückstand zu erkennen. Bei diesem Kältegrad haben sowohl Willküraktivität als auch myotone Nachaktivität deutlich abgenommen. Die Spontanaktivität jedoch ist sehr viel dichter geworden. Sie beherrscht nunmehr das elektromyographische Bild (Abb. 19).

Abb. 18:

1. und 3. isometrische Kontraktion der Fingerbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R.) bei einer intramuskulären Temperatur von 36,o° C und 34,o° C. Die EMG-Ableitungen erfolgten über Platindrahtelektroden.

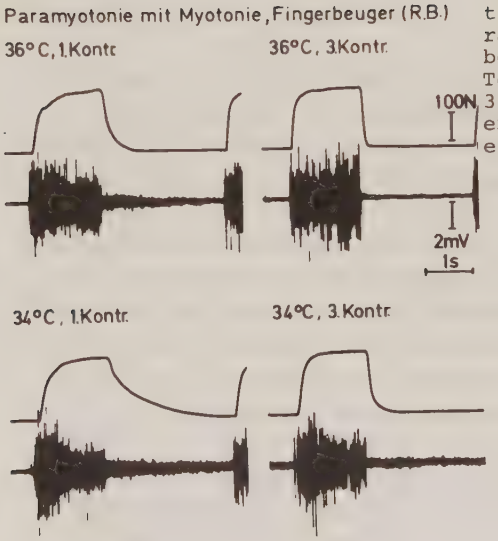


Abb. 19: Isometrische Kontraktionen der Fingerbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R.) nach Abkühlung auf eine intramuskuläre Temperatur von 27,o° C. Die EMG-Ableitungen erfolgten über Platindrahtelektroden (o,5 mV/Div.) und eine bipolare Nadelelektrode (o,1 mV/Div.).

Die Untersuchungen, die 24 Std. nach starker Kühlung (wie z.B. 27° C i.m.) gewonnen wurden, unterschieden sich bereits klinisch von den Versuchen unter normalen Bedingungen durch fehlende oder nur minimal ausgeprägte Relaxationsverlangsamung. Analog dazu konnte man bei diesen Versuchen (24 Std. nach starker Kühlung) auch nur eine minimale oder ganz fehlende myotone Nachaktivität beobachten. Gleichzeitig waren aber bei diesen Versuchen die Aktionspotentiale der willkürlichen Kontraktionen gut ausgeprägt. Zusammenfassend kann man sagen, daß die elektromyographischen Untersuchungsergebnisse die schon klinisch und mechaonographisch gewonnenen Befunde bei der Paramyotonie mit Myotonie (d.h. also die beiden Leitsymptome Relaxationsverlangsamung und Kältelähmung) in charakteristischer Weise ergänzen. Ausschließlich durch EMG-Untersuchungen gewonnen werden konnte der Befund, daß allein durch Abkühlung und ohne vorausgegangene Muskelarbeit die Spontanaktivität am ruhenden Muskel zunimmt. Das Maximum dieser registrierten Spontanaktivität ist bei 32° C erreicht. Bei weiterer Abkühlung kommt es dann zu einer Abnahme der Intensität. Bei 28° C ist am ruhenden Muskel das Paralysestadium erreicht, welches elektromyographisch durch kaum noch nachweisbare Spontananktivität charakterisiert ist. Klinisch kann man lediglich ganz vereinzelt auftretende Muskelfaserzuckungen erkennen, die auch subjektiv vom Probanden bemerkt werden.

4.4. Klinische Befunde bei der periodischen hyperkaliämischen Lähmung

Bei der genaueren Anamnese der Probanden der Sippe "Q", sowie auch bei klinischen Beobachtungen bei dem Probanden B.R., stellte sich im Laufe unserer Untersuchungen immer deutlicher die Tatsache heraus, daß zumindest zwei der untersuchten Probanden (nämlich B.R. und B.L.) an periodischen Lähmungsattacken leiden, welche von Kälteexposition unabhängig sind und mit einem - wenn auch leicht - erhöhten Serumkaliumspiegel einhergehen. Sie lassen somit an periodische hyperkaliämische Lähmungen denken. Die beschriebenen Zustände treten bei B.L. und B.R. in einer Häufigkeit von etwa 5 - 15 mal pro Jahr in unregelmäßigen Abständen auf, und sie sind deutlich abhängig von Zeit und Ausmaß der vorangegangenen Muskelruhe.
So ist zum Beispiel von den Betroffenen zu erfahren, daß sie des öfteren nach längerem Sitzen am Schreibtisch eine deutliche Schwäche in den Oberschenkelmuskeln verspüren, so daß sie nur mit Hilfe der auf den Tisch aufgestützten Arme noch in der Lage sind, sich aufzurichten. B.R. sowie B.L. gaben beide unabhängig voneinander an, daß es für sie besonders eindrucksvoll sei, wenn sie nach längerem, regungslosem Stehen zuweilen kaum noch in der Lage seien, "normal zu gehen" bzw. "die Beine anzuheben", da diese "so schwach" seien.
Dies stellt für die Betroffenen eine erhebliche Behinderung dar und hat wohl auch - im Gegensatz zur Relaxationsverlangsamung, welche funktionell bei weitem für diese Probanden nicht so gravierend ist und im Gegensatz zur Kältelähmung, vor welcher sie sich durch Vermeidung von Kälteexposition schützen können, - echten Krankheitswert!
Auffällig ist zudem, daß solchen Lähmungsattacken eine myotone Steifigkeit bzw. myotone Relaxationsverlangsamung fehlt. Lediglich kommt es in der "Anbahnungsphase" dieser Attacken zu einer diskreten myotonen Relaxationsverlangsamung, welche dann aber rasch der darauffolgenden partiellen oder kompletten schlaffen Lähmung weicht. Befallen sind generell alle Skelettmuskeln, insbesondere aber die proximalen, diese auch

schon zu Beginn der Lähmungsattacken - im Gegensatz zur myotonen Erschlaffungsstörung und Kältelähmung unter sonstigen "normalen" Verhältnissen.

Die beschriebenen Lähmungszustände dauern nicht länger als ca. 1o - 15 Minuten, wie die Betroffenen berichten und lassen sich durch aktives Muskeltraining "wegarbeiten". Dies gehe anfangs nur mit Mühe, im Laufe der Zeit, nach ca. 1 Stunde aktivem Muskeltraining, ist aber die Lähmung bzw. der Schwächezustand vollkommen behoben. Wird diese Muskelarbeit nicht geleistet, dauert die Schwäche mehrere Stunden an, zuweilen auch bis zu 12 Std., wie von den Probanden zu erfahren war.

Was die Serumkaliumwerte betrifft, so wurden diese sowohl in klinisch unauffälligen Zuständen, als auch kurz nach den beschriebenen periodischen Schwächezuständen bzw. Lähmungsattacken bei B.R. bestimmt. Unter normalen Verhältnissen bewegte sich das Serumkalium im Bereich von 4,1 - 4,7 mmol/l, während es ca. 2o - 3o Minuten nach den beobachteten Schwächezuständen zwischen 5,1 und 5,4 mmol/l lag. (Normbereich des Labors: 3,5 mmol/l - 5,5 mmol/l).
Der ebenfalls bestimmte Blutzuckerwert bewegte sich stets im mittleren Normbereich.

4.5. Therapie der Paramyotonie mit Myotonie

4.5.1. Fragestellung

Die bisher unternommenen Therapieversuche konnten alle keine deutliche klinische Besserung des Gesamtbildes der Paramyotonie mit Myotonie erbringen.
Im Laufe unserer Untersuchungen führten wir therapeutische Versuche mit Acetazolamid (DIAMOX^{R}), Tocainide hydrochloride und Mexiletin (MEXITIL^{R}) durch.
Die Wirkung dieser drei Substanzen (insbesondere die von Tocainid) soll hier näher beschrieben werden. Die hyperkaliämischen periodischen Schwäche- bzw. Lähmungszustände und die myotone Bewegungsbehinderung konnten sowohl mit dem Carboanhydrasehemmer Acetazolamid als auch mit den beiden Antiarrhythmica Tocainid und Mexiletin erfolgreich behandelt werden. Die paramyotone Symptomatik jedoch ließ sich nur mit Tocainid und Mexiletin therapeutisch beheben, währenddessen sie auf die Gabe von Acetazolamid hin unverändert bestehen blieb.
Ergebnisse der Tocainid-Therapie wurden auch bereits veröffentlicht (K. RICKER, A. HAASS, R. RÜDEL, R. BÖHLEN, H.G. MERTENS, 198o).

4.5.2. Acetazolamid (DIAMOX^{R}).

4.5.2.1. Klinischer Befund - Laborbefunde - Behandlungsmethode.

Wie schon oben erwähnt bestehen bei den Familienmitgliedern der Sippe "Q" - insbesondere bei B.R. und dessen Bruder B.L.

- periodische Lähmungszustände, die man in den Formenkreis der hyperkaliämischen Lähmung einordnen kann. Wir hatten Gelegenheit, bei dem Probanden B.R. einen solchen spontan auftretenden Schwächezustand (bzw. eine solche Lähmungsattacke) von Anfang an zu beobachten. Es stellte sich wieder die typische Symptomatik ein, die schon vom Patienten von früheren Erlebnissen dieser Art geschildert worden war: Beim Aufstehen vom Stuhl nach längerem Sitzen zeigte sich eine deutliche Schwäche der proximalen Oberschenkelmuskulatur. An dieser Muskelgruppe, die ansonsten ja von der myotonen Bewegungsbehinderung nur sehr gering befallen war, war jetzt eine leichte myotone Erschlaffungsstörung zu beobachten, jedoch nur zu Beginn des Schwächezustandes. So waren auch andere proximale Muskelgruppen, wie die Nackenmuskulatur, Schlundmuskulatur und die Armbeuger von der myotonen Relaxationsverlangsamung betroffen. Im weiteren Verlauf dominierte dann klinisch die deutliche Schwäche in den Oberschenkeln und auch in den Oberarmen unter gleichzeitiger Abnahme der myotonen Erschlaffungsstörung. Der gemessene Serumkaliumwert lag mit 4,9 mmol/l im oberen Normbereich.

Es wurden nunmehr 5oo mg Acetazolamid i.v. gegeben. 6o Minuten nach der Injektion war der Zustand allgemeiner Muskelschwäche vollkommen verschwunden, ohne daß der Proband in dieser Zeit Muskelarbeit geleistet hatte. Auch eine myotone Bewegungsbehinderung war nicht mehr zu beobachten. Die Serumkaliumkonzentration war zu diesem Zeitpunkt auf 3,o mmol/l abgesunken. Was die mechanographischen und elektromyographischen Untersuchungen am Oberarm (Bicepsgruppe) betrifft, die ebenfalls hierbei durchgeführt wurden, so wurde die klinische Symptomatik objektiviert und bestätigt. Hier konnte man die Relaxationsverlangsamung zu Beginn des Schwächezustandes (bzw. der Lähmung) deutlicher erfassen. Bei der ersten Kontraktion erreichte sie - vor der Gabe von Acetazolamid - im Vergleich zu Versuchen unter sonstigen Verhältnissen bei dieser hyperkaliämischen Lähmung zu Beginn 4 - 5 mal so hohe Werte. Ebenfalls stellte

sich der "warm-up"-Effekt erst nach der 6. Kontraktion ein, während er sonst bereits nach ca. 3 Kontraktionen voll ausgeprägt war. Im weiteren Verlauf dann nahm die myotone Bewegungsbehinderung deutlich ab. Es trat - wie sonst nur nach Abkühlung - eine Verminderung der isometrischen Kontraktionskraft auf.
6o Minuten nach der i.v.-Gabe von Acetazolamid (5oo mg) war eine 1o%ige Kraftzunahme zu beobachten, eine myotone Bewegungsbehinderung war nur noch in minimalem Ausmaße vorhanden, das EMG zeigte eine deutliche Abnahme der myotonen Entladungsserien. Das subjektive Schwächegefühl war stark vermindert.

Somit konnte mit einer Acetazolamid-Applikation von 5oo mg i.v. (66 mg/kg Körpergewicht) eine recht befriedigende Besserung einer mittelmäßigen periodischen Lähmung erreicht werden, sowohl was die Relaxationsverlangsamung als auch die Verminderung der isometrischen Kontraktionskraft anbelangt.
Damit kann Acetazolamid als klinisch relevantes Therapeutikum bezüglich einer wesentlichen Komponente, - die für die Betroffenen Krankheitswert besitzt - , der Paramyotonie mit Myotonie angesehen werden (Abb. 2o zeigt die Verhältnisse am Oberarm vor und 6o Min. nach der Gabe von 5oo mg Acetazolamid).

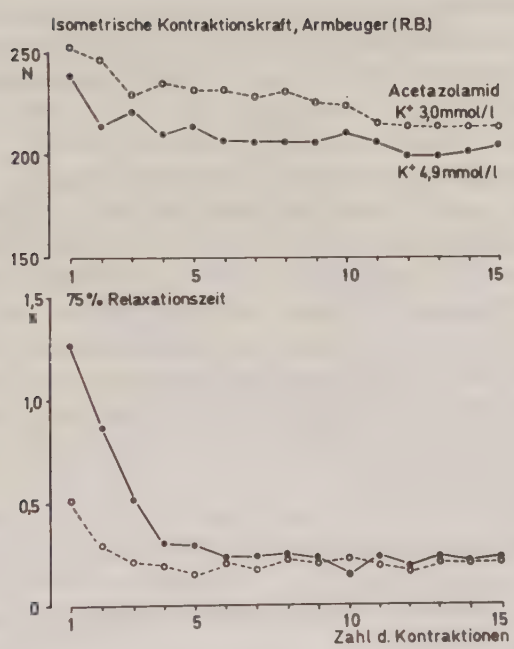
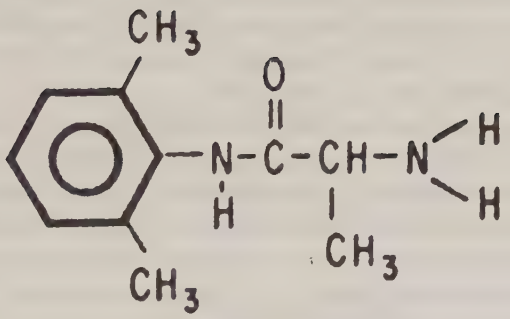


Abb. 2o: Isometrische Kraft und Zeit bis zur 75%igen Relaxation der Armbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie (B.R.) während einer hyperkaliämischen Lähmung. Die Werte wurden vor und 6o min. nach Gabe von 5oo mg Acetazolamid i.v. und Absinken der K^+-Serumkonzentration von 4,9 mmol/l auf 3,o mmol/l gemessen.

4.5.3. Tocainid

4.5.3.1. Chemische, pharmakologische, klinische Eigenschaften

Das Antiarrhythmicum Tocainid bewies bei unseren Untersuchungen eine ausgezeichnete antimyotone und antiparamyotone Eigenschaft, außerdem kam es nach Behandlungsperioden mit Tocainid von jeweils 14 Tagen (3 mal 1 Tabl./Tag) nie zu periodischen hyperkaliämischen Lähmungen.
Während die bisher eingesetzten Antiarrhythmica - wie zum Beispiel Procainamid - ebenfalls eine antimyotone Wirkung zeigten, auf die paramyotone Funktionsstörung jedoch keinerlei Einfluß hatten, konnte hier zum ersten Mal die Paramyotonie mit einem Pharmakon wirksam therapiert werden. Ein ganz entscheidender Vorteil - sowohl für die klinischen Untersuchungen als auch für die alltägliche Anwendung von seiten des Patienten ist die orale Applikationsmöglichkeit ohne Wirkungsverlust, da kein Katabolismus in der Leber nach enteraler Resorption stattfindet.
Chemisch handelt es sich beim Tocainid um ein primäres Amin-Derivat des Lidocain mit einer Methylgruppe in der Zwischenkette. 1972 synthetisiert, findet es seit 1976 klinische Anwendung im Bereich der Kardiologie (W-36o92, ASTRA-Chemicals GmbH., Wedel/Holstein).
Die Indikationen zur Anwendung von Tocainid waren bisher ventriculäre Arrhythmien. Die günstigen pharmakologischen Eigenschaften der Substanz ergeben sich aus seiner schnellen und vollständigen enteralen Resorption, die Bioverfügbarkeit beträgt 1oo %. Die renale Elimination liegt bei 35 - 4o %. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 1o - 18 Stunden. In der Kardiologie wurden bisher Dosen von 8oo - 21oo mg/Tag verwandt. (1 Tabl. = 4oo mg) (DANILO, 1979).
Tierexperimentelle Untersuchungen bezüglich der antimyotonen Wirkung des Tocainid hatten DENGLER und RÜDEL 1978 bereits durchgeführt.



TOCAINIDE

Tocainide (2-amino-2',6'-propionoxylidide)
(W-36095)

Seine Wirkung auf die menschliche Skelett-Muskelzellmembran - und damit auf die myotone und paramyotone Muskelfunktionsstörung - war bis zu Beginn unserer Untersuchungen nicht bekannt. Beim therapeutischen Einsatz gegen myotone und paramyotone Muskelfunktionsstörungen genügen geringere Dosen als bei der kardiologischen Therapie. Schon die Einnahme von einer Tablette (= 4oo mg)/Tag erbringt bereits nach einem Tag sichtbare klinische Besserung. Nach Einnahme von 8oo mg/Tag sind bereits nach 2 - 3 Tagen sämtliche Symptome der Myotonie und vor allem der Paramyotonie beseitigt.
Was die Nebenwirkungen betrifft, so werden bei der angegebenen Dosierung in sehr seltenen Fällen kurzzeitig anhaltende Schwindelgefühle, Übelkeit, Benommenheit, feinschlägiger Tremor, Doppelbilder sowie leichte Koordinationsstörungen beobachtet. Etwas häufiger zeigte sich bisher das Auftreten von allergoiden Reaktionen etwa 8 - 1o Tage nach Beginn der Therapie.
Interessanterweise handelt es sich offenbar bei diesen Hautreaktionen um keine echten allergischen Prozesse. Wir konnten nämlich bei mehreren Patienten, die trotz anfänglich schwer ausgeprägter Hautexantheme unter der Einnahme von Tocainid - das Präparat war daraufhin von uns sofort abgesetzt worden - gegen ärztlichen Rat das Medikament erneut eingenommen hatten, eine interessante Beobachtung machen: Anstelle der nunmehr zu erwartenden hyperergischen Reaktionen traten unter folgenden Tabletteneinnahmen keinerlei "allergische" Reaktionen mehr auf. Dieses Phänomen stellte sich bei vier Patienten gleichermaßen ein.

4.5.3.2. Klinische Befunde

Nachdem uns eine größere Anzahl von "Normalversuchen", d.h. Versuchen ohne Tocainid, sowohl bei Zimmertemperatur (36 - 37° C) als auch unter Kühlung (32 - 31° C) vorlagen, wurde

den Probanden nunmehr 3 mal 1 Tabl. Tocainid (=3 mal 4oo mg)/ Tag gegeben.
Von der subjektiven Beobachtung seitens der Probanden, sowie von der objektiven klinischen Beobachtung her war schon nach ein bis zwei Tagen eine deutliche Beweglichkeitszunahme der Skelettmuskulatur eingetreten. Dies betraf sowohl die myotone als auch die paramyotone Symptomatik. Für die Betroffenen besonders eindrucksvoll war das "nicht mehr Behindertsein" etwa beim Schwimmen im Freibad oder beim Aufenthalt im Freien bei naßkalter Witterung oder auch im Winter im Schnee. Die Probanden waren - wie sie sagten - zum ersten Mal in ihrem Leben von ihrer Bewegungsbehinderung befreit. Auch die sich sonst nach Kälteexposition normalerweise anschließende Kältelähmung stellte sich unter Tocainid-Einnahme nicht mehr ein.
Was die Nebenwirkungen betrifft, so konnten wir von zwei Probanden erfahren, daß sie anfangs, kurz nach der Tabletteneinnahme, eine innere Unruhe, Schwindel sowie leichten Fingertremor verspürt hatten, Zustände, die aber nach kurzer Zeit wieder verschwanden. Wie sich später herausstellte, konnten diese Nebenwirkungen mit einschleichender Dosierung von 3 mal 2oo mg/Tag anstelle von 3 mal 4oo mg/Tag vermieden werden. Hinzu kommt, daß für einige Probanden, wie z.B. für B.R., eine Dosierung von 2 Tabl./Tag (=2 mal 4oo mg) vollkommen ausreicht, um ganz beschwerdefrei zu sein. Der klinische Effekt stellt sich nach einer Dosis von 1 x 8oo mg (1 mal 2 Tabl.) bereits nach 2 - 3 Stunden ein, so daß die praktische Anwendung für die Betroffenen äußerst günstig ist: So können sie 2 - 3 Stunden vor dem Schwimmen im Freibad etwa, oder vor der Kälteexposition im Winter (z.B. vor dem Skifahren) oder aber vor anderen Betätigungen in der sonst für sie so "gefährlichen" naßkalten Witterung (z.B. vor dem Segeln) lediglich 2 Tabletten Tocainid einnehmen und schon kurz darauf die erwähnten Tätigkeiten unter Kälteexposition ausüben, ohne behindert zu sein, genau wie ein Muskelgesunder.
Für die Patienten hatten sich mit einem Mal eine ganze Anzahl von Betätigungsmöglichkeiten, die sie bisher nie oder nur unter

sehr erschwerten Bedingungen hatten ausüben können, neu erschlossen. Der Proband B.R., der als Klavierspieler auf seine Feinmotorik angewiesen ist, berichtete z.B., daß er nach Tocainid-Einnahme in unzureichend geheizten Konzertsälen keinerlei Probleme mit dem Spielen mehr habe, wohingegen es früher für ihn nicht möglich gewesen war, auch nur in relativ kühlen Räumen in einem Konzert zu spielen.
Die Plasmakonzentration von Tocainid lag bei den erwähnten Dosierungen im Bereich von 7 - 9 µg/ml.

4.5.3.3. Mechanographische Befunde

4.5.3.3.1. Isometrische Kontraktionskraft

Bei den mechanographischen Untersuchungen konnte man beobachten, daß bei den Probanden die isometrische Kontraktionskraft nach Abkühlung auf 32° C - ohne Tocainid - bis zu 8o % reduziert war. Unter Tocainid hingegen konnte nur noch eine Kraftminderung bis 8 % - gemessen am Ausgangswert bei Normaltemperatur - registriert werden. Klinisch konnte man diese äußerst geringe Kraftminderung vernachlässigen. Ebenso blieb eine Kältelähmung aus.
Was die Untersuchung bei B.B. betrifft, bei der selbst unter Tocainid-Therapie noch eine Kraftreduzierung bis zu 2o % stattfand, (siehe Tabelle 2), muß erwähnt werden, daß diese Probandin die Therapie nicht regelmäßig und nicht in der wirksamen Dosierung eingehalten hatte, da sie sie anfangs nicht recht vertragen hatte (siehe oben erwähnte Nebenwirkungen). Bei den übrigen Patienten jedoch konnte eine relativ zuverlässige Therapie eingehalten werden, die Ergebnisse zeigen dies.

4.5.3.3.2. Zeit bis zur 75%igen Relaxation

Wie schon erwähnt ist die Relaxationsverlangsamung klinisch für die Betroffenen fast schwerwiegender als die Kältelähmung, zum einen, da sie sich schon sehr früh bemerkbar macht und zum anderen, weil sie normale lockere Muskelbewegungen verhindert. In Bezug auf diese Störung konnte man mit Tocainid für die Patienten den größten Erfolg verzeichnen. Verglichen mit Kühlversuchen ohne Tocainid, bei denen die Relaxationszeit auf etwa das 4 - 5 fache des Ausgangswertes angestiegen war, konnte unter der Tocainid-Therapie keinerlei Relaxationsverlangsamung unter Kälteexposition mehr gesehen werden.
(Die klinisch zu beobachtende Bewegungsbehinderung beginnt bei mechanographisch zu registrierenden Werten ab o,24 sec. Zeit bis zur 75%igen Relaxation).

4.5.3.2.3. Zeit bis zur 5o%igen Fingeröffnung

Nach jeweils 15 Anschlagskontraktionen wurde die Zeit gemessen, die der Proband nach jeder Kontraktion benötigte, um seine Hand zu öffnen. Nach Abkühlung war es normalerweise (d.h. ohne Tocainid) den Patienten nach etwa 6 - 7 Kontraktionen nicht mehr möglich, die Finger voll zu strecken. Durch die paramyotone Muskelversteifung verharrten die Finger starr in geschlossener Position auf der Platte. Um die Hand auch nur halb zu öffnen, wurde bei Abkühlung eine Zeit bei der letzten der 15 Kontraktionen von 2 - 5 sec. benötigt. Nach Aufsättigung mit Tocainid konnte eine normale (d.h. o,2 - o,3 sec. dauernde) Zeit bis zur 5o%igen Fingeröffnung in einem kalten Wasserbad (z.B. von 31° C) gemessen werden. Die freie Beweglichkeit der Finger war voll erhalten geblieben.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die mechanographischen Befunde unter der Tocainid-Therapie.

TOCAINID - THERAPIE DER PARAMYOTONIE MIT MYOTONIE

Isometrische Kontraktionskraft (N)

Patient	37-36°C ohne Toc.	32-31° C Abnahme in % (ohne Toc.)		32-31° C Abnahme in % (mit Toc.)	
1. B.T.	14o	64	55 %	136	3 %
2. B.L.	2o5	121	41 %	2oo	3 %
3. B.R.	212	75	65 %	215	1 %
4. B.B.	156	1o3	31 %	126	2o %
5. M.I.	132	28	79 %	124	7 %
Zeit bis zur 75%igen Relaxation (sec.)					
1. B.T.	o,11	1,3		o,15	
2. B.L.	o,14	o,5		o,18	
3. B.R.	o,14	o,75		o,15	
4. B.B.	o,17	1,1		o,2o	
5. M.I.	o,25	o,65		o,16	
Zeit bis zur 5o%igen Fingeröffnung (sec.)					
		Zahl der Kontr.			
1. B.T.	o,18	2	2	o,15	
2. B.L.	o,18	7	3	o,18	
3. B.R.	o,18	6	2	o,2	
4. B.B.	o,16	17	1	o,15	
5. M.I.	o,15	3,4	8	o,18	

Tab. 2: Mechanographische Befunde an den Mm. flexores digitorum ohne und mit Tocainid-Therapie.

4.5.3.4. Elektromyographische Befunde

Unter Tocainid war bei Normaltemperatur die myotone Relaxationsverlangsamung bei den ersten Kontraktionen auch elektromyographisch nicht mehr zu registrieren.
Ebenfalls fehlte nun die ansonsten auslösbare Perkussionsmyotonie. Die bei Abkühlung auftretenden Muskelfibrillationen waren unter Tocainid ebenfalls deutlich vermindert und deren elektromyographisches Korrelat, die Spontanaktivität unter Kühlung, war analog dazu stark reduziert.
Besonders diese erwähnten EMG-Befunde bestätigen den "membranstabilisierenden" Effekt dieses Pharmakons auf die myotone Muskelzellmembran.

Die beiden Abbildungen 21 und 22 zeigen deutlich, daß unter der Tocainid-Therapie - zumindest bis zum Temperaturbereich von 31° C - die myotone und paramyotone Funktionsstörung ausbleibt, sowohl an den Fingerbeugern als auch an den Armbeugern (B.R. und B.L.). Erst unterhalb dieses Bereiches, bei Temperaturen von etwa 27° C i.m., zeigt sich unter derselben Dosierung wieder diskret die ursprüngliche Muskelfunktionsstörung.

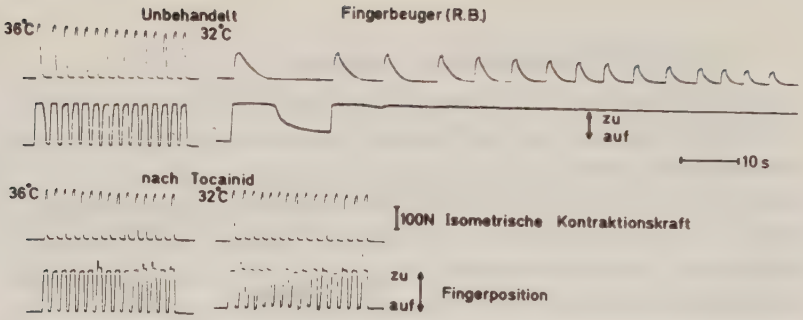


Abb. 21: Isometrische Anschlagskontraktionen der Fingerbeuger und Fingerschließungs- und öffnungsbewegungen bei Paramyotonie mit Myotonie. Patient B.R. vor und während der Behandlung mit Tocainid bei einer Muskeltemperatur von 36° C und 32° C (5 Tage 3 x 4oo mg Tocainid/die).

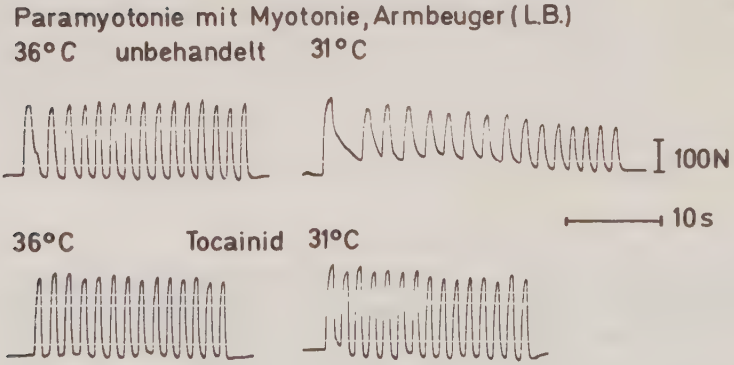


Abb. 22: Isometrische Kontraktionen der Armbeuger bei Paramyotonie mit Myotonie, Patient B.L., vor und während der Behandlung mit Tocainid bei einer Muskeltemperatur von 36° C und 31° C (5 Tage 3 x 4oo mg Tocainid/die).

4.5.4. Mexiletin (MEXITIL^{R})

Der therapeutische Effekt von Mexiletin (MEXITIL^{R}) einem Antiarrhythmicum, das sich seit ca. einem Jahr im Handel befindet, wurde bei der Paramyotonie bislang nur in klinischen Untersuchungen nachgewiesen. Die genaueren mechanographischen und elektromyographischen Untersuchungen werden in nächster Zeit durchgeführt.
Eindrucksvoll war beim Einsatz dieses Medikamentes, daß offenbar die Hälfte der Mexiletin-Dosierung - verglichen mit der Tocainid-Dosierung - ausreicht, um denselben therapeutischen Effekt - zumindest klinisch - auf die Relaxationsverlangsamung und auf die Kältelähmung bei der Paramyotonie mit Myotonie zu erzielen.
So trat z.B. bei dem Probanden B.R. nach Einnahme von 2 - 3 Kapseln MEXITIL^{R}/Tag (- das entspricht der üblichen Dosierung im kardiologischen Bereich, bei ventriculären Arrhythmien, bei denen Mexiletin bisher zum Einsatz gelangte -) keinerlei Muskelfunktionsstörungen mehr auf - weder bei Normaltemperatur, noch bei Abkühlung bis ca. 3o^{o} C i.m. -, ein Zustand, der ebenfalls vorher durch die Einnahme von 2 - 3 Tabletten Tocainid/Tag (siehe oben) erreicht worden war.
Während jedoch eine Tablette Tocainid 4oo mg Tocainide hydrochloride enthält, sind in einer Kapsel MEXITIL nur 2oo mg Mexiletin enthalten.

Genauere Untersuchungen - auch pharmakologischer Art - sowie klinische Langzeituntersuchungen stehen noch aus.

5. DISKUSSION

Im Jahre 1886 und 1916 wurde von EULENBURG die Paramyotonia congenita als klinisch eigenständiges Krankheitsbild beschrieben. P.E. BECKER stellte sie 197o in seinen humanbiologischen Untersuchungen als genetische Einheit dar. Beide genannten Autoren sahen somit die Paramyotonia congenita als eigene - von der Myotonia congenita THOMSEN verschiedene - Muskelfunktionsstörung. Von anderen Autoren jedoch wurde die Paramyotonia congenita als eine klinische Variation der Myotonia congenita beschrieben. Der Grund für die letztere Annahme besteht hauptsächlich darin, daß die bisherigen Untersuchungen in erster Linie klinisch erfolgten. Diese klinischen Untersuchungen wiederum gestalteten sich aufgrund der komplexen Bewegungsmuster und dem gleichzeitigen Zusammenwirken verschiedener Muskelgruppen äußerst schwierig und hingen zudem in sehr starkem Maße von der subjektiven Beurteilung seitens des Probanden ab.
Wir beschränkten uns in unseren Untersuchungen nicht nur auf die klinische Beobachtung, sondern führten auch mechanographische und elektromyographische Untersuchungen durch. Die dadurch gewonnenen Befunde ermöglichten eine genaue Unterscheidung der Paramyotonie von anderen Myotonieformen bzw. Myopathien mit myotonen Symptomen.

Bei der Paramyotonie gibt es offenbar zwei Formen: Die "reine" Paramyotonie (Paramyotonie ohne Myotonie) und die Paramyotonie "mit Myotonie". Die letztere Form - die Paramyotonie mit Myotonie - ist Gegenstand dieser Arbeit. Die klinischen Hauptsymptome sind die Relaxationsverlangsamung bereits in Wärme, welche sich durch wiederholte Muskelkontraktion normalisiert (= sogenannter"warm-up" Effekt oder Übungseffekt), sowie die zunehmende Erschlaffungsstörung bei Abkühlung und die Ausbildung der paramyotonen Kältesteifigkeit und die nachfolgende Kältelähmung. Bei den von uns untersuchten sieben Patienten konnten wir bei Normaltemperatur keine allgemeine Muskelschwäche

feststellen. Die Probanden wiesen alle eine ihrem Körperbau entsprechende, normale Muskelkraft auf. Bei B.R. und B.L. bestand ein gut ausgeprägter muskulöser Habitus, der jedoch nicht als Hypertrophie zu bezeichnen war. Muskelhypotonien waren ebenfalls bei keinem der Untersuchten zu beobachten. Der gering ausgeprägte muskulöse Habitus der Probandin B.B. entsprach ihrer schmächtigen Konstitution. Die Kombination einer Paramyotonie mit dystrophischen Symptomen hatten FRENCH und KILPATRICK (1957) beschrieben. Dies schien jedoch ein Einzelfall gewesen zu sein. BECKER, der die meisten Paramyotoniker untersucht hat, konnte einen solchen Befund nicht bestätigen. Andere Autoren konnten ebenfalls darüber nichts berichten. Ein Zusammenhang zwischen Muskeldystrophie und Paramyotonie ist nicht herzustellen.
Die bei der Paramyotonie auftretende Kältelähmung - neben der Relaxationsverlangsamung und paramyotonen Muskelversteifung das wichtigste klinische Symptom der Erkrankung - weist drei Charakteristika auf:

1.) Sie ist allein durch Abkühlung zu provozieren.

2.) Muskelarbeit verstärkt die bei Abkühlung auftretende Kältelähmung.

3.) Sie hält auch nach Wiedererwärmung des Muskels über mehrere Stunden an.

Was die hyperkaliämischen periodischen Lähmungen betrifft, so ist deren Beziehung zur Paramyotonie mit Myotonie noch nicht geklärt. Einige Autoren (DRAGER et al., 1958; BAXTER und DYCK, 1961) nehmen einen der Adynamie ähnlichen Pathomechanismus für die Auslösung der Lähmungszustände an, die nicht mit einer Kältesteifigkeit einhergehen. Nach GAMSTORP (1972) gibt es eine Kombination von Paramyotonie und Adynamie nicht, wohl aber eine Kälteempfindlichkeit bei der Adynamia episodica hereditaria. Bei den hyperkaliämischen periodischen Lähmungen bei

der Paramyotonie mit Myotonie scheint die Abkühlung nicht der entscheidende Faktor für die Auslösung der Lähmungsperioden zu sein. Diese treten - wie oben berichtet - mindestens genauso häufig in warmer Umgebung oder bei Normaltemperatur auf.
Was den EMG-Befund bei der Kältelähmung betrifft, so beschreibt LA JOIE (1961) erstmals, daß man im Lähmungszustand eine Abnahme der Willküraktivität findet. Die Verstärkung der Kältelähmung bei Muskelarbeit wird im EMG durch die Abnahme der Amplitude der Summenaktionspotentiale während einer Kontraktionsserie bestätigt.
Die paramyotone Kältesteifigkeit ist ebenfalls eines der Hauptsymptome der Paramyotonie mit Myotonie. Bei den mechanographischen Untersuchungen wurde deutlich, daß die paramyotone Bewegungsbehinderung sowohl aus der Relaxationsverlangsamung der isometrischen Kontraktion besteht, als auch aus einer passiven Muskelverspannung, einer Steifigkeit der Muskeln bei passiver Bewegung. Die Beziehung zwischen diesen beiden Komponenten der Bewegungsbehinderung ist nicht ganz geklärt, da man nicht weiß, ob sie auf ein und denselben oder auf zwei verschiedene Pathomechanismen zurückzuführen sind. Dies müßte durch Untersuchungen am sarkoplasmatischen Retikulum abgeklärt werden.

In diesem Zusammenhang sei auf die elektrophysiologischen Untersuchungen zur Pathophysiologie der Paramyotonie mit Myotonie verwiesen, die von HAASS, RICKER, RÜDEL et al 1979, sowie von LEHMANN-HORN, RÜDEL, DENGLER, LORKOVIC, HAASS und RICKER, ebenfalls 1979, durchgeführt wurden.
Experimentelle muskelphysiologische Untersuchungen an der myotonen Muskelzelle wurden bereits von RÜDEL et al. 1972, 1973, 1974 und von RÜDEL 1978 veröffentlicht.

Die Paramyotonie mit Myotonie ist eine Kombination aus paramyotoner und myotoner Relaxationsstörung. Die myotone abnehmende Erschlaffungsstörung zeigt sich im EMG durch die typi-

sche Nachaktivität. Bei der klinischen Untersuchung scheint es, als würde bei Abkühlung die myotone Relaxationsstörung von der paramyotonen abgelöst. Daß dennoch die myotone Relaxationsverlangsamung bestehen bleibt, kann nur durch die mechanographische und elektromyographische Registrierung sowie durch die Messung der passiven Muskelversteifung gezeigt werden. Obwohl es sich um eine myotone Relaxationsverlangsamung handelt, d.h. mit elektrischer Nachaktivität und "warm-up" einhergehend, wird die Fingerbeweglichkeit allmählich geringer, bis schließlich die endgültige paramyotone passive Versteifung eintritt. Bei geringer Abkühlung also nimmt die myotone Erschlaffungsstörung bei der Paramyotonie mit Myotonie klinisch zu, bei starker Abkühlung steht die paramyotone Symptomatik, welche zur Ausprägung der Kältesteifigkeit und nachfolgender Kältelähmung führt, im Vordergrund.
Bei den von uns untersuchten Probanden liegt also eine Kombination zweier unterschiedlicher Muskelfunktionsstörungen zugrunde: Zum einen eine Myotonie und zum anderen eine Paramyotonie. Die mechanographischen und elektromyographischen Befunde zeigen, daß es sich bei der Paramyotonie nicht etwa nur um eine Variante der Myotonie handelt.
Die klinischen Charakteristika der Paramyotonie sind: Sich unter Arbeit verschlechternde Muskelrelaxation, Kältesteifigkeit und Kältelähmung. Die klinischen Charakteristika der Myotonie sind: Eine verlangsamte Muskelerschlaffung, die sich unter Arbeit normalisiert, Perkussionssmyotonie und das "lid-lag"-Phänomen.
EULENBURG erwähnt in seiner Beschreibung der Paramyotonie (1886), daß bei der reinen Paramyotonie die Perkussionsmyotonie nicht ausgelöst werden kann.

Was die periodische hyperkaliämische Lähmung betrifft, die bei zweien unserer Probanden gesichert ist (B.L. und B.R.) - bei den anderen Probanden war sie nicht ganz sicher zu eruieren, jedoch ihren Angaben nach als sehr wahrscheinlich anzunehmen -

so wurde diese in Kombination mit der Paramyotonie und Myotonie auch von FRENCH und KILPATRICK (1957), DRAGER et al. (1958) sowie von HUDSON (1963) beschrieben.

Therapie der Paramyotonie mit Myotonie

Für die Paramyotonie - und somit auch für das Gesamtbild der Paramyotonie mit Myotonie - war eine Therapie bisher nicht bekannt. Die Angaben einiger Probanden, daß Alkohol sowie kohlenhydratreiches Essen bessernd wirken, sind nur sehr bedingt verwertbar, da von anderen Probanden diese Angaben nicht bestätigt werden und bisweilen auch Gegenteiliges berichtet wird. Die Besserung der paramyotonen Bewegungsbehinderung nach reichlichem Essen wird ebenfalls von einigen Autoren beschrieben (EULENBURG, 1886; DELPRAT, 1892; BAXTER und DYCK, 1961; BECKER, 197o).
Pharmakologische Behandlungsversuche waren bislang nicht erfolgreich (FRENCH und KILPATRICK, 1957; MAGEE, 1963, 1966). Die Gabe von Procainamid hatte eine geringe, jedoch funktionell keineswegs entscheidende therapeutische Wirkung bei einigen Paramyotonikern erbracht (BECKER, 197o), es liegt jedoch der Verdacht nahe, daß es sich bei den beschriebenen Patienten um das Bild der Paramyotonie mit Myotonie gehandelt hatte und sich der bessernde Effekt auf die myotone Symptomatik bezogen hatte.

Die hyperkaliämischen periodischen Lähmungen konnten durch Acetazolamid (DIAMOX^{R}) günstig beeinflußt werden. Kältelähmung und Relaxationsverlangsamung jedoch ließen sich nur in minimalem, unerheblichem Ausmaße beeinflussen. Wohl aber nahm ein charakteristisches Symptom der Paramyotonie mit Myotonie ab: Die Versteifung des M. orbicularis oculi. Sie war nach Acetazolamidgabe deutlich geringer geworden. Die Muskulatur der Fingerbeuger jedoch, deren Funktionsbehinderung für die Betroffenen am gravierendsten ist, wurde so gut wie nicht beeinflußt.

Durch den Einsatz von Tocainid bei der Paramyotonie mit Myotonie wurden alle bisherigen therapeutischen Möglichkeiten weit übertroffen. In seiner Wirkungsweise scheint es spezifischer als alle bisher angewandten Lokalanaesthetika in den Pathomechanismus der Muskelfunktionsstörung einzugreifen.
Auch in seiner Applikationsmöglichkeit bringt es einen entscheidenden Vorteil gegenüber den bislang eingesetzten Medikamenten (z.B. LIDOCAIN), da es oral verabreicht werden kann und für den Patienten somit eine einfache Handhabung ermöglicht.
Auch die periodischen hyperkaliämischen Lähmungen können unter längerer, regelmäßiger Einnahme von Tocainid offensichtlich ganz verhindert werden.
Ob der gleichzeitige Einsatz von Acetazolamid und Tocainid einen wesentlich verbessernden Effekt auf die Therapie der periodischen hyperkaliämischen Lähmungen ausübt, ist noch nicht erwiesen.
Zur Behandlung der typischen Symptomatik der Paramyotonie mit Myotonie, d.h. also der Relaxationsverlangsamung, der Kältesteifigkeit und der nachfolgenden Kältelähmung, reicht die Therapie mit Tocainid voll aus, die Funktionsbehinderung kann damit vollkommen verhindert werden.
Dasselbe, was für das Tocainid gilt, trifft auch für Mexiletin (MEXITIL^{R}) zu, offenbar wirkt diese Substanz bereits in niedrigerer Dosierung als das Tocainid. Dies könnte für eine noch spezifischere Wirkung auf die paramyotone Muskelzellenmembran sprechen.
Es bedarf aber noch eingehenderer Untersuchungen mit Mexiletin, sowohl klinischer als auch pharmakologischer Art.

Derzeit werden weitere, auf die Muskelzellenmembran hochselektiv wirkende Pharmaka tierexperimentell untersucht, wie z.B. die Substanz ARLH-31 (Mündliche Mitteilung von RÜDEL).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Sowohl die Myotonia congenita THOMSEN als auch die Paramyotonia congenita EULENBURG (und damit auch die Paramyotonie mit Myotonie) sind autosomal dominant erbliche, nicht progressive Skelettmuskelfunktionsstörungen. Relaxationsstörung, Kältelähmung und paramyotone Muskelversteifung bei passiver Bewegung sind die klinischen Hauptsymptome der Erkrankung. In der vorliegenden Arbeit wurden sieben Patienten mit Paramyotonie mit Myotonie untersucht, wobei die myotone Symptomatik bei den Betroffenen zum Teil sehr unterschiedlich stark ausgeprägt war. Die Muskelfunktionsstörung wurde klinisch, mechanographisch und elektromyographisch bei verschiedenen Temperaturen untersucht. Gemessen wurde die isometrische Kraft und Erschlaffungszeit der Muskeln.

Die myotone Bewegungsbehinderung besteht in einer Relaxationsverlangsamung, welche sowohl bei Zimmertemperatur als auch in Kälte auftritt und sich unter Übung bessert. Die paramyotone Bewegungsbehinderung ist kälteabhängig. Die Relaxationsverzögerung wird unter Übung schlechter. Bei stärkerer Abkühlung kommt es dann zur Ausprägung einer schlaffen Kältelähmung der betroffenen Muskulatur. Diese wird durch Muskelarbeit verstärkt. Abkühlung allein, ohne Muskelarbeit, führt im EMG zu einer charakteristischen Spontanaktivität. In der Kältelähmung nimmt die Spontanaktivität wieder ab. Ebenso nimmt die Willküraktivität im Lähmungsstadium ab. Die paramyotone Relaxationsverlangsamung ist nicht von einer myotonen Nachaktivität begleitet. Die myotone Erschlaffungsstörung wird bei diesen Patienten mit Paramyotonie in Kälte ebenfalls verstärkt: Die mechanische Erschlaffung wird langsamer, die elektrische Nachaktivität nimmt zu.
Im Anschluß an eine sehr starke Abkühlung kann man für etwa 48 Stunden weder mechanographisch noch elektromyographisch eine myotone Relaxationsverlangsamung nachweisen.

Bei zwei der untersuchten Probanden ist eine periodische hyperkaliämische Lähmung als zusätzliche Muskelfunktionsstörung gesichert. Bei einem dieser beiden Probanden konnte eine Lähmungsattacke in ihrem gesamten Verlauf beobachtet werden. Im Lähmungsanfall selbst kam es zum Rückgang der Relaxationsverzögerung. Es bildete sich - vergleichbar mit der Adynamia episodica myotonica - bei Normaltemperatur eine schlaffe Lähmung aus.
Bei den anderen Probanden ist die hyperkaliämische periodische Lähmung zwar nicht gesichert, sie gilt jedoch nach den anamnestischen Erhebungen als höchstwahrscheinlich.

Bisher war eine wirksame Therapie der Paramyotonie mit Myotonie nicht bekannt. Das neu synthetisierte Lokalanaesthetikum und Antiarrhythmicum Tocainid konnte erstmals eine vollständige Unterdrückung der Funktionsbehinderung ermöglichen. Sowohl Relaxationsverlangsamung, als auch Kältesteifigkeit und Kältelähmung konnten mit Tocainid erstmals ganz verhindert werden. Die orale Applikationsmöglichkeit, die gute biologische Verfügbarkeit sowie der sehr rasche Wirkungseintritt an der Muskelzellmembran lassen Tocainid als ein derzeit optimales Pharmakon zur Therapie der Paramyotonie mit Myotonie erscheinen. Das Gleiche gilt für die Substanz Mexiletin (MEXITIL^{R}), die ebenfalls aus der Gruppe der Antiarrhythmica stammt und in ihrer chemischen Struktur dem Tocainid sehr ähnlich ist.

7. LITERATURVERZEICHNIS

BAXTER, D.W., and DYCK, P. J., 1961: Paramyotonia congenita. - Canad. med. Ass. J. 85: 113-188.

BECKER, P. E., 1963: Zur Genetik der Myopathien (eine vorläufige Übersicht). - Internist 4: 384-392.

BECKER, P. E., 1964: Myopathien. - In: P.E. Becker (ed.): Handbuch der Humangenetik III.1 (Stuttgart:Thieme): 468.

BECKER, P. E., 1965a: Neues zur Genetik primärer Myopathien. - In: R.Beckmann (ed.): Myopathien (Stuttgart:Thieme).

BECKER, P. E., 1965b: Genetik der Myopathien. - Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 71: 171-183.

BECKER, P. E., 1966: Zur Genetik der Myotonien. - In: E.KUHN (ed.): Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie (Berlin, Heidelberg, New York: Springer): 247-255.

BECKER, P. E., 197o: Paramyotonia congenita (Eulenburg). Fortschritte der allgemeinen und klinischen Humangenetik III (Stuttgart:Thieme).

BECKER, P. E., 1976: Syndromes associated with myotonia; clinical-genetic classification. - In: L.P.ROWLAND (ed.): Pathogenesis of human muscular dystrophies (=Proc. Human Muscular Dystrophies (Durango, Col.) 1976, (=Excerpta Medica Int. Congr. Series 4o4) (New York): 699-7o3

BECKER, P. E., 1977: Myotonia congenita and syndromes associated with myotonia; clinical-genetic studies of the nondystrophic myotonias (=Topics of human genetics 3) (Stuttgart: Georg Thieme). - with contributions by R.KNUSSMANN and E. KUHN

BÖHLEN, B., 1948: Über die pathogenetischen und nosologischen Beziehungen der einzelnen Myotonieformen zueinander - unter besonderer Berücksichtigung ihrer Manifestation durch Kälteeinwirkung. - Diss. Marburg.

DANILO, P., 1979: Tocainide. - In: A.C. de GRAFF and J. FRIEDEN (eds.): Appraisal and reappraisal of cardiac therapy. - Am. Heart J. 97.2: 259-262.

DELPRAT, C. C., 1892: Thomsen'sche Krankheit in einer paramyotonen Familie. - Dt. Med. Wochenschr. (Leipzig, Berlin: Thieme) : 158-161.

DENGLER, R. und RÜDEL, R., 1978: Tocainid - ein Lidocainderivat mit guter antimyotoner Wirkung; eine tierexperimentelle Untersuchung.- In: Fortschritte der Myologie 5 (Freiburg: Deutsche Gesellschaft "Bekämpfung der Muskelkrankheiten e.V.": 151-152.

DENGLER, R. and RÜDEL, R., 1979: Effects of tocainide on normal and myotonic mammalian skeletal muscle. - Arznei Forsch. 29: 27o-273.

DRAGER, G. A., Hammil, J. F. and SHY, G. M., 1958: Paramyotonia congenita. - Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 8o: 1-9.

EULENBURG, A., 1886: Über eine familiäre, durch 6 Generationen verfolgbare Form kongenitaler Paramyotonie. - Zbl. Neurol. 5: 265-272.

EULENBURG, A., 1916: Über Paramyotonia congenita. Med. Klin. 12: 5o5-5o7.

FRENCH, E. B., and KILPATRICK, R., 1957: A variety of paramyotonia congenita. - J. Neurol., Neurosurg., Psychiat. 2o: 4o-46.

GAMSTORP, I., 1956: Adynamia episodica hereditaria. - Acta Paediat., Supp. (Uppsala) 1o8: 1-126.

GAMSTORP, I., 1962: A study of transient muscular weakness. - Acta Neurol. Scand. 39: 41-58.

GAMSTORP, I., 1972: Intermittierende Muskellähmungen und Kaliumstoffwechsel. - Der Nervenarzt 43: 1-8.

HAASS, A., RICKER, K., HERTEL, G., and HEENE, R., 1979: Influence of temperature on isometric contraction and passive muscular tension in paramyotonia congenita (Eulenburg). - J. Neurol. 221: 151-162.

HAASS, A., 198o: Myotonie und Paramyotonie, Biologische Modelle genetisch bedingter nicht-progressiver Muskelfunktionsstörungen. - Habil. - Arbeit Würzburg.

HAASS, A., RICKER, K., RÜDEL, R., LEHMANN-HORN, F., BÖHLEN, R., 1981: Paramyotonia and Myotonia: mechanical and electromyographical parameters related to abnormal membrane conductances. - Muscle and Nerve/im Druck.

HAASS, A., RICKER, K., RÜDEL, R., LEHMANN-HORN, F., BÖHLEN, R., DENGLER, R., and MERTENS, H.-G., 1981: Paramyotonia congenita with and without myotonia in the warm.- Muscle and Nerve/im Druck.

HLAWACZEK, Dr., 1896: Ein Fall von Myotonia congenita combinirt mit Paramyotonie. - Jb. Psychiat. Neurol. 14: 92-113.

HUDSON, A. J., 1963: Progressive neurological disorder and myotonia congenita associated with paramyotonia. - Brain 86: 811-826.

HUDSON, A. J., 1966: Paramyotonia congenita. - In: E. KUHN (ed.): Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie (Berlin, Heidelberg, New York: Springer): 259 ff.

LA JOIE, W. J., 1961: Paramyotonia congenita, clinical features and electromyographic findings. - Arch. phys. Med. 42: 5o7-512.

LEHMANN-HORN, F., RÜDEL, R., DENGLER, R., LORKOVIC, H., HAASS, A., and RICKER, K., 198o: Electrophysiological investigation of Paramyotonia congenita (Eulenburg). - Muscle and Nerve./ im Druck.

MAGEE, K. R., 1963: A study of paramyotonia congenita. - Arch. Neurol. (Chicago) 14: 461-47o.

MAGEE, K. R., 1966: Paramyotonia congenita; association with cutaneous cold sensivity and description of peculiar sustained postures after muscle contraction. - Arch. Neurol. (Chicago) 14: 59o-594.

RICKER, K., 1972: Muskelkontraktionen und Elektromyographie bei den Myotonien. - Habil. Arbeit Würzburg.

RICKER, K., 1973: Neurophysiologische Befunde bei der Myotonie und der Paramyotonie. - In: Fortschritte in Erkennung und Behandlung der Muskelkrankheiten (Freiburg: Deutsche Gesellschaft "Bekämpfung der Muskelkrankheiten e.V."): 42-49.

RICKER, K., und MEINCK, H. M., 1972a: Vergleich myotoner Entladungen bei Myotonia congenita und Dystrophia myotonica. - Z. Neurol. 2o1: 62-72.

RICKER, K., MEINCK, H. M., 1972b: Paramyotonia congenita (Eulenburg). Neurophysiologic studies of a case. - Z. Neurol., 2o3: 13-22.

RICKER, K., MEINCK, H. M., und STUMPF, H., 1973: Neurophysiologische Untersuchungen über das Stadium passagerer Lähmung bei Myotonia congenita und Dystrophia myotonica. - J. Neurol. (Berlin) 2o4: 135-148.

RICKER, K., SAMLAND, O. und PETER, A., 1974: Elektrische und mechanische Muskelreaktion bei Adynamia episodica und Paramyotonia congenita nach Kälteeinwirkung und Kaliumgabe. - J. Neurol., 2o8: 95-1o8.

RICKER, K., HERTEL, G., LANGSCHEID, K., and STODIECK, G., 1977: Myotonia not aggravated by cooling; force and relaxation of the adductor pollicis in normal subjects and in myotonia as compared to paramyotonia. - J. Neurol. (Berlin) 216: 9-2o.

RICKER, K., HAASS, A., HERTEL, G., and MERTENS, H. G., 1978: Transient muscular weakness in severe recessive myotonia congenita. (Improvement of isometric muscle force by drugs relieving myotonic stiffness.). - J. Neurol. 218: 253-262.

RICKER, K., HAASS, A., RÜDEL, R., BÖHLEN, R., and MERTENS, H. G., 198o: Successful treatment of paramyotonia congenita (Eulenburg): Muscle stiffness and weakness prevented by tocainide. - J. Neurol., Neurosurg., Psychiat. 43: 268-271.

RÜDEL, R., 1978: Zur Elektrophysiologie der myotonen Muskelzelle. - In: Fortschritte der Myologie 5 (Freiburg: Deutsche Gesellschaft "Bekämpfung der Muskelkrankheiten e.V."): 54-72.

RÜDEL, R., and KELLER, M., 1974: Intracellular recording of myotonic runs in dantrolene-blocked myotonic muscle fibres. - In: Proceedings of the 3rd Int. Congr. on Muscle diseases, Newcastle-upon-Tyne (Amsterdam: Excerpta Medica): 441-445.

RÜDEL, R., and SENGENS, J., 1972: Mammalian skeletal muscle; reduced chloride conductance in drug-induced myotonia and induction of myotonia by low-chloride solution. - Naunyn - Schmiedeberg's Arch. 274: 337-347.

RÜDEL, R., SENGES, J., and EHE, L., 1973: A post-tetanic decrease of membrane resistance in mammalian skeletal muscle fibres and its antimyotonic effect. - Pflüger's Arch. 341: 121-13o.

RÜDEL, R., DENGLER, R., RICKER, K., HAASS, A., and EMSER, W., 198o: Improved therapy of myotonia with the lidocaine derivate tocainide. - J. Neurol./im Druck.

THOMSEN, J., 1876: Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln infolge ererbter psychischer Disposition (Ataxia muscularis). - Arch. Psychiatr. Nervenkr. 6: 7o2-718.

VREDENBREGT, J., and RAU, G., 1973: Surface electromyography in relation to force, muscle length and endurance. - In: J. E. DESMEDT (ed.): New concepts of the motor unit; neuromuscular disorders; electromyographic kinesiology (=New developments in electromyography and clinical neurophysiology 1) (Basel, München, etc.: S. Karger): 451-463.

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Ricker sowie Herrn Dr. Haaß möchte ich besonders herzlich für ihre intensive Betreuung und ständige Diskussion während dieser Arbeit danken. Ihre Haltung war sehr entgegenkommend!

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr. Rüdel (Ulm).

Nicht zuletzt danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Heene (Marburg), ohne den diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Für die Hilfe in technischen Bereichen gilt mein herzlicher Dank auch Frau Thyroff und Frau Huuk.

LEBENSLAUF

Am 4.8.1954 wurde ich als drittes von fünf Kindern des Dr. med. Bruno Böhlen und seiner Ehefrau Toni Böhlen, geb. van Oopen, in Bochum geboren.
Dort besuchte ich von 1961 - 1965 die Grundschule.
Von 1965 - 1973 besuchte ich das Gymnasium. Am 17.5.1973 legte ich am Carl-Humann-Gymnasium in Essen das Abitur ab. Im Anschluß daran leistete ich am St.-Josefs-Hospital in Bochum-Linden ein zweimonatiges Krankenpflegepraktikum ab.
Im Wintersemester 1973/74 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Leuven. Später studierte ich an den Universitäten Bochum, Essen, Marburg und Würzburg. In Marburg machte ich am 25.8.1975 das Physikum. In Würzburg bestand ich am 1o.4.198o das medizinische Staatsexamen.
Als Assistenzarzt arbeitete ich vom 1.7. - 3o.9.198o am Städtischen Krankenhaus Rothenburg/ob der Tauber und vom 1.1o. - 3o.11.198o an der "Frankenland-Klinik" in Bad Windsheim.
Seit dem 1.12.198o bin ich als Assistenzarzt an der Abteilung für Neuroradiologie der Universitätskliniken Würzburg tätig.
Ich strebe die Ausbildung zum Facharzt für Neurologie (bzw. Nervenheilkunde) an.

2. Böhlen

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80